

Академия наук СССР
Отделение физиологии

Ф.З.МЕЕРСОН

Адаптация, стресс и профилактика



Издательство «Наука»
Москва 1981

Меерсон Ф. З. Адаптация, стресс и профилактика. М., Наука, 1981.

В монографии рассмотрена проблема адаптации организма к физическим нагрузкам, высотной гипоксии, сложным ситуациям среды и болезням. Показано, что в основе адаптации ко всем этим факторам лежат активация синтеза нуклеиновых кислот и белков и формирование структурного следа в системах, ответственных за адаптацию. Значительная часть книги посвящена обсуждению возможности использования адаптации для профилактики заболеваний органов кровообращения и головного мозга, а также химической профилактики стрессорных повреждений организма.

Книга рассчитана на биологов и медиков, занимающихся проблемами адаптации, тренировки, стресса, а также на кардиологов, фармакологов и физиологов.

Ил. 50, табл. 42, список лит. 618 назв.

Meerson F. Z. Adaptation, stress and profilactic. M., Nauca, 1981.

The monography concerns the problem of adaptation of the organism to physical load, altitude hypoxia, stressing situations, and to the injuries of the organism. It is shown that in the basis of adaptation to all this factors lays the activation of nucleic acids and proteins synthesis and the formation of the structural trace in the systems responsible for adaptation. The considerable part of the book is devoted to the discussion of the possibility to use adaptation for prevention of the diseases of the blood circulation system and of the head brain and also to the chemical prevention of stress damages of the organism.

The book is adressed to biologists and meditions who studies the problem of adaptation, training, stress and also to the cardiologists, pharmacologists and investigators who works in the field of sport and aviation medicine.

Ответственный редактор

академик О. Г. ГАЗЕНКО

Приспособление человека и животных к окружающей среде является одной из главных проблем биологии. Эта область исследований была и остается источником ярких примеров изумительного совершенства живой природы, а также ареной интересных научных дискуссий.

Последние десятилетия придали проблеме адаптации ярко выраженный прагматический характер. Требования, предъявляемые к человеку бурным развитием цивилизации, освоением воздушного пространства, космоса, полярных районов планеты и Мирового океана, привели к ясному осознанию факта, что использование естественного пути адаптации организма к факторам среды делает возможными свершения, которые вчера были неосуществимы, и позволяет сохранить здоровье в условиях, которые, казалось бы, неизбежно должны вызвать болезнь и даже смерть. Стало очевидным, что долговременная, постепенно развивающаяся и достаточно надежная адаптация является необходимой предпосылкой расширения деятельности человека в необычных условиях среды, важным фактором повышения резистентности здорового организма вообще и профилактики различных болезней в частности. Целенаправленное использование долговременной адаптации для решения этих задач требует не только общего понимания адаптации, не только описания ее многообразных вариантов, но прежде всего раскрытия внутренних механизмов приспособления. Именно этому главному вопросу адаптации в течение последних 20 лет были посвящены исследования Ф. З. Меерсона, резюмированные в данной книге.

Основу книги составляет оригинальная концепция автора о механизме индивидуальной — фенотипической — адаптации организма к среде. Главное положение концепции состоит в том, что факторы или новые ситуации окружающей среды сравнительно быстро приводят к формированию функциональных систем, которые могут обеспечить лишь первоначальную, во многом несовершенную ответную адаптационную реакцию организма. Для более полной, более совершенной адаптации само по себе возникновение функциональной системы оказывается недостаточным — необходимо, чтобы в клетках и органах, образующих такую систему, возникли структурные изменения, фиксирующие систему и увеличивающие ее «физиологическую мощность».

Ключевым звеном механизма, обеспечивающего этот процесс, и, следовательно, ключевым звеном всех форм фенотипической адаптации является существующая в клетках взаимосвязь между функцией и генетическим аппаратом клетки. Функциональная нагрузка, вызванная действием факторов среды, как показал Ф. З. Меерсон, приводит к увеличению синтеза нуклеиновых кислот и белков и, как следствие, к формированию так называемого структурного следа в системах, специфически ответственных

за адаптацию организма к данному конкретному фактору среды. Цитологические, биохимические, физиологические исследования автора показали, что в наибольшей мере при этом растет масса мембранных структур, ответственных за восприятие клеткой управляющих сигналов, ионный транспорт, энергообеспечение и т. п. Формирующийся «системный структурный след» составляет основу надежной, долговременной фенотипической адаптации.

Развивая это представление, Ф. З. Меерсон выяснил, что роль неспецифического стресс-синдрома в становлении адаптации состоит в «стирании» старых структурных следов и как бы передаче освободившихся ресурсов организма тем системам, где формируется новый, соответствующий данной обстановке структурный след. В рамках концепции, развиваемой в этой книге, автор формулирует и обосновывает положения о срочной и долговременной адаптации, о различной архитектуре системных структурных следов при адаптации к различным факторам. Интересными и важными являются идеи автора о том, что сам этот след является, по существу, структурным эквивалентом доминанты, что ответственная за адаптацию система функционирует экономично и, наконец, идея о существовании антистрессорных систем, обеспечивающих адаптацию организма даже к тяжелым, казалось бы безвыходным на первый взгляд, стрессорным ситуациям. Эти новые понятия обосновываются в книге результатами обстоятельных экспериментальных исследований лаборатории автора, многие из которых получили широкое признание как у нас в стране, так и за рубежом.

Я думаю, что особого внимания читателя заслуживают представления Ф. З. Меерсона о существе фенотипической адаптации и его экспериментальные данные об успешном использовании адаптации для воздействия на поведение животных, их резистентность к повреждающим факторам, а также для профилактики острой недостаточности сердца, ишемических некрозов миокарда и наследственной гипертонии, которая по своему патогенезу весьма близка к гипертонической болезни человека. «Подражая организму», автор использовал метаболиты естественных антистрессорных систем и их синтетические аналоги для эффективной химической профилактики стрессорных повреждений внутренних органов. Вероятно, в перспективе эти результаты найдут свое применение для повышения резистентности организма здоровых людей, при профилактике нейнфекционных болезней, составляющих одну из основных проблем современной медицины.

Книга ориентирована на широкий круг биологов и медиков, так как, по существу, все представители биологии и медицины в своей деятельности так или иначе встречаются с проблемой адаптации здорового или больного организма.

Я думаю, что это новая и интересная работа по проблеме адаптации представит живой интерес для специалистов многих областей биологических и медицинских наук и послужит дополнительным стимулом в исследовании этой важной проблемы.

О. Г. Газенко

*Побеждать природу можно только
повинуясь ей.*

ДАРВИН

Введение

Понятие об адаптации как о процессе приспособления организма к внешней среде или к изменениям, совершающимся в самом организме, широко используется в биологии.

Для того чтобы ограничить рамки изложения, следует напомнить, что существует генотипическая адаптация, в результате которой на основе наследственной изменчивости, мутаций и естественного отбора сформировались современные виды животных и растений. В своем изложении мы не будем рассматривать данный процесс; подчеркнем только, что эта адаптация стала основой эволюции, потому что ее достижения закреплены генетически и передаются по наследству. Комплекс видовых наследственных признаков становится исходным пунктом следующего этапа адаптации, а именно адаптации, приобретаемой в ходе индивидуальной жизни организма. Эта адаптация формируется в процессе взаимодействия особи с окружающей средой и нередко обеспечивается глубокими структурными изменениями организма. Такие приобретенные в ходе жизни изменения не передаются по наследству, они наслаиваются на наследственные признаки организма и в совокупности с ними формируют его индивидуальный облик — фенотип.

Фенотипическую адаптацию можно определить как развивающийся в ходе индивидуальной жизни процесс, в результате которого организм приобретает отсутствовавшую ранее устойчивость к определенному фактору внешней среды и таким образом получает возможность жить в условиях, ранее не совместимых с жизнью, решать задачи, ранее не разрешимые.

Очевидно, в этом определении способность «жить в условиях, ранее не совместимых с жизнью», может соответствовать полной адаптации, которая в условиях холода или недостатка кислорода обеспечивает возможность сохранения широкого диапазона поведенческих реакций и продолжения рода и, напротив, далеко не полной адаптации, которая позволяет в течение более или менее длительного времени сохранить лишь саму жизнь. Аналогичным образом возможность «решать задачи, ранее не разрешимые», охватывает решение самых примитивных и самых сложных задач — от умения избежать встречи с хищником путем пассивного оборонительного рефлекса замирания до умения путешествовать

в космосе, сознательно управлять процессами жизнедеятельности организма. Такое преднамеренно широкое определение, на наш взгляд, соответствует реальному значению процесса адаптации, который составляет неотъемлемую принадлежность всего живого и характеризуется таким же многообразием, как и сама жизнь.

Данное определение сосредоточивает внимание на результатах процесса адаптации, «повышении устойчивости», «решении задачи» и как бы оставляет в стороне существо процесса, который развивается под влиянием факторов среды в организме и приводит к реализации адаптационных достижений. По нашему мнению, это отражает реальное положение дел в науке об адаптации — адаптологии, где замечательное разнообразие внешних проявлений адаптации далеко не всегда помогает выяснению принципиального, общего для самых различных случаев механизма этого явления. В результате вопрос, за счет какого конкретного механизма, за счет какой цепи явлений неадаптированный организм превращается в адаптированный, представляется в настоящее время главным и вместе с тем во многих отношениях нерешенным в проблеме фенотипической адаптации.

Отсутствие ясности в этой области сдерживает решение ряда прикладных вопросов: управление процессом адаптации больших контингентов людей, попавших в новые условия; адаптация к одновременному действию нескольких факторов; обеспечение сложных форм интеллектуальной деятельности в заведомо измененных условиях среды; адаптация к действию экстремальных ситуаций, из которых длительное время нельзя уйти или не следует уходить; использование предварительной адаптации и химических факторов для повышения резистентности и профилактики повреждений, вызываемых экстремальными, по существу своему стрессорными ситуациями и т. д.

В соответствии с таким состоянием проблемы главное внимание в этой книге сосредоточено на общем, принципиальном механизме фенотипической адаптации, а концепция, сложившаяся при изучении этого механизма, использована как основа для применения адаптации и химических факторов с целью повышения резистентности организма, и прежде всего с целью профилактики стрессорных повреждений.

При рассмотрении постепенно развивающейся, долговременной адаптации следует иметь в виду, что до начала действия фактора, к которому происходит адаптация, в организме нет готового, вполне сформировавшегося механизма, обеспечивающего совершенное и законченное приспособление, имеются только генетически детерминированные предпосылки для формирования такого механизма. Если фактор не подействовал, механизм остается несформированным. Так, животное, на раннем этапе развития удаленное из естественной среды обитания и выросшее среди людей, может осуществлять свой жизненный цикл, не приобретая адаптации к физической нагрузке, а также элементарных навыков ухода от опасностей и преследования добычи.

Человек, на раннем этапе развития удаленный из своей естественной социальной среды и попавший в среду животных, также не реализует большинства адаптационных реакций, составляющих основу поведения нормального человека. Все животные и люди с помощью оборонительных реакций избегают столкновения с повреждающими факторами среды и поэтому во многих случаях обходятся без включения долговременных адаптационных реакций, свойственных поврежденному организму, например без развития специфического иммунитета, приобретаемого в результате болезни и т. д.

Иными словами, генетическая программа организма предусматривает не заранее сформировавшуюся адаптацию, а возможность ее реализации под влиянием среды. Это обеспечивает реализацию только тех адаптационных реакций, которые жизненно необходимы, и тем самым экономное, направляемое средой расходование энергетических и структурных ресурсов организма, а также ориентированное определенным образом формирование всего фенотипа. В соответствии с этим следует считать выгодным для сохранения вида тот факт, что результаты фенотипической адаптации не передаются по наследству. В быстро меняющейся среде следующее поколение каждого вида рискует встретиться с совершенно новыми условиями, в которых потребуются не специализированные реакции предков, а потенциальная, остававшаяся до поры до времени неиспользованной возможность адаптации к широкому спектру факторов.

По существу, вопрос о механизме фенотипической адаптации состоит в том, каким образом потенциальные, генетически детерминированные возможности организма в ответ на требования среды преобразуются в реальные возможности.

Именно это превращение потенциальных возможностей в реальные — механизм фенотипической адаптации — рассмотрено в гл. I книги. Показано, что факторы или новые ситуации окружающей среды сравнительно быстро приводят к формированию функциональных систем, которые, казалось бы, могут обеспечить ответную адаптационную реакцию организма на эти требования среды. Однако для совершенной адаптации само по себе возникновение функциональной системы оказывается недостаточным — необходимо, чтобы в клетках и органах, образующих такую систему, возникли структурные изменения, фиксирующие систему и увеличивающие ее физиологическую мощность. Ключевым звеном механизма, обеспечивающего этот процесс, и, следовательно, ключевым звеном всех форм фенотипической адаптации является существующая в клетках взаимосвязь между функцией и генетическим аппаратом. Через эту взаимосвязь функциональная нагрузка, вызванная действием факторов среды, приводит к увеличению синтеза нуклеиновых кислот и белков и, как следствие, к формированию так называемого структурного следа в системах, специфически ответственных за адаптацию организма к данному конкретному фактору среды. В наибольшей мере при

этом растет масса мембранных структур, ответственных за восприятие клеткой управляющих сигналов, ионный транспорт, энергообеспечение, т. е. именно те структуры, которые лимитируют функцию клетки в целом. Формирующийся в итоге системный структурный след представляет собой комплекс структурных изменений, обеспечивающий расширение звена, лимитирующего функцию клеток и тем самым увеличивающий физиологическую мощность функциональной системы, ответственной за адаптацию; этот «след» составляет основу надежной, долговременной фенотипической адаптации. После прекращения действия данного фактора среды на организм активность генетического аппарата в клетках ответственной за адаптацию системы довольно резко снижается и происходит исчезновение системного структурного следа, составляющего основу процесса деадаптации.

В гл. I продемонстрировано, каким образом в клетках функциональной системы, ответственной за адаптацию, развивается активация синтеза нуклеиновых кислот и белков и происходит формирование системного структурного следа, сопоставлена архитектура системных структурных следов при относительно простых и высших адаптационных реакциях организма и специально рассмотрена роль стресс-синдрома в процессе формирования системного структурного следа. Показано, что этот синдром обеспечивает не просто мобилизацию энергетических и структурных ресурсов организма, а направленную передачу этих ресурсов в ответственную за адаптацию доминирующую функциональную систему, где формируется системный структурный след. Таким образом, системный структурный след, играющий главную роль в специфической адаптации к данному конкретному фактору среды, формируется при необходимом участии неспецифического стресс-синдрома, возникающего при любом существенном изменении в среде. При этом стресс-синдром, с одной стороны, потенцирует формирование нового системного структурного следа и становление адаптации, а с другой — за счет своего катаболического эффекта способствует стиранию старых, утративших биологическое значение структурных следов. Этот синдром является, таким образом, необходимым звеном в целостном механизме адаптации — деадаптации организма в меняющейся среде обитания; он играет важную роль в процессе перепрограммирования адаптационных возможностей организма на решение новых задач, выдвигаемых средой.

По мере формирования системного структурного следа и надежной адаптации стресс-синдром, сыграв свою роль, закономерно исчезает, а при возникновении новой ситуации, требующей новой адаптации, появляется вновь. Такое представление о динамичном продолжающемся всю жизнь процессе фенотипической адаптации явилось основанием для выделения основных стадий данного процесса и болезней адаптации, которые наиболее вероятным образом связаны с каждой из этих стадий.

Во II—IV главах книги показано, как реализуются предлагаемый механизм и стадии адаптации при таких заведомо различных долговременных приспособительных реакциях, как: адаптация к высотной гипоксии; адаптация к возникшему в организме повреждению, протекающая в форме компенсации; высшие адаптационные реакции организма, развивающиеся в форме условных рефлексов и поведенческих реакций.

Оценивая развитие этих конкретных адаптационных реакций, нетрудно заметить, что реализация потенциальных, генетически детерминированных возможностей организма — формирование системного структурного следа — приводит к тому, что организм приобретает новое качество, а именно: адаптацию в форме устойчивости к гипоксии, тренированность к физическим нагрузкам, новый навык и т. д. Это новое качество проявляется прежде всего в том, что организм не может быть поврежден тем фактором, к которому приобретена адаптация, и, таким образом, адаптационные реакции по существу своему являются реакциями, предупреждающими повреждение организма. Без преувеличения можно констатировать, что адаптационные реакции составляют основу естественного предупреждения болезней, основу естественной профилактики. Роль адаптации как фактора профилактики существенным образом возрастает вследствие того, что долговременные, структурно обусловленные адаптационные реакции обладают лишь относительной специфичностью, т. е. повышают устойчивость организма не только к тому фактору, к которому происходила адаптация, но и одновременно к некоторым другим. Так, адаптация к физическим нагрузкам повышает устойчивость организма к гипоксии; адаптация к токсическим химическим веществам увеличивает способность окислять холестерин, адаптация к болевому стрессорному воздействию увеличивает резистентность к ионизирующему излучению и т. д.

Многочисленные феномены такого рода, обозначаемые обычно как явления перекрестной адаптации или перекрестной резистентности, являются следствием относительной специфичности фенотипической адаптации.

Основой относительной специфичности фенотипической адаптации является тот факт, что разветвленный системный структурный след, составляющий основу адаптации к определенному фактору, нередко имеет в своем составе компоненты, которые могут повышать резистентность организма к действию других факторов. Так, например, увеличение популяции печеночных клеток при адаптации к гипоксии является вероятной основой повышения мощности детоксикационной системы микросомального окисления в печени и увеличенной резистентности организма адаптированных животных к различным ядам (см. гл. I и IV). Частичная атрофия супраоптического ядра гипоталамуса и клубочковой зоны надпочечников, наблюдающаяся при адаптации к гипоксии, облегчает потерю организмом натрия и воды и является основой повышения резистентности адаптированных животных к факто-

рам, вызывающим гипертонию (см. гл. III). Такого рода явления относительной специфичности адаптации играют важную роль в естественной профилактике болезней и, по-видимому, могут сыграть еще большую роль в сознательно управляемой человеком активной профилактике неинфекционных заболеваний такого рода, как гипертоническая болезнь, атеросклероз, ишемическая болезнь сердца и т. д. Иными словами, существует возможность, что адаптация как фактор профилактики может сыграть свою роль в решении проблемы предупреждения так называемых неинфекционных, или эндогенных, заболеваний.

Реальность этой перспективы может быть с наибольшим успехом оценена на примере адаптации, в основе которой лежит разветвленный системный структурный след, охватывающий как высшие регуляторные инстанции, так и исполнительные органы, потому что именно такая адаптация в наибольшей степени будет характеризоваться относительной специфичностью и с большой долей вероятности может привести к перекрестной резистентности. На этой основе автором и его коллегами были получены представленные в книге (гл. II и IV) данные об использовании адаптации к периодическому действию гипоксии для предупреждения экспериментальных заболеваний кровообращения и мозга. Выяснилось, что предварительная адаптация к гипоксии активизирует процесс фиксации временных связей, меняет поведение животных в конфликтных ситуациях в выгодном для организма направлении, увеличивает резистентность организма к чрезвычайным раздражителям, галлюциногенам, факторам, вызывающим эпилептиформные судороги, к алкоголю. Оказалось далее, что эта адаптация предотвращает острую недостаточность сердца при экспериментальном пороке и инфаркте миокарда, в значительной мере предотвращает повреждение сердца при эмоционально-болом стрессе и тормозит развитие наследственной гипертонии животных.

Такое повышение резистентности организма к широкому спектру заведомо повреждающих факторов, возникшее в результате адаптации к одному определенному фактору, по-видимому, составляет лишь часть того, что может быть получено при адаптации к комплексу дозированных и индивидуально подобранных факторов среды. Поэтому повышение резистентности с помощью адаптации и адаптационная профилактика должны стать предметом целенаправленных исследований в физиологии человека и клинике.

Другая сторона рассматриваемой проблемы вытекает из приятия положения, что все адаптационные реакции организма обладают лишь относительной целесообразностью. В определенных условиях, при чрезмерных требованиях среды, реакции, сложившиеся в процессе эволюции как адаптационные, становятся опасными для организма, начинают играть роль в развитии повреждения органов и тканей. Одним из наиболее важных примеров такого превращения адаптационных реакций в патологи-

ческие является чрезмерно интенсивный и затянутый во времени стресс-синдром. Это происходит в так называемых безвыходных ситуациях, когда ответственная за адаптацию система не может образоваться, системный структурный след не формируется и успешное развитие адаптации не происходит. В таких условиях длительно сохраняются возникшие под влиянием среды нарушения гомеостаза, составляющие стимул стресс-синдрома. Соответственно необычно интенсивным и длительным оказывается и сам стресс-синдром. Под влиянием длительного действия высоких концентраций катехоламинов и глюкокортикоидов могут возникать многообразные стрессорные повреждения — от язвенных поражений слизистой желудка и тяжелых очаговых повреждений сердечной мышцы до диабета и бластоматозного роста. Это превращение стресс-синдрома из общего, неспецифического звена адаптации к различным факторам в общее, неспецифическое звено патогенеза различных болезней является главным предметом изложения в гл. V. Важное обстоятельство, которое обращает на себя внимание при анализе данного «превращения», состоит в том, что даже при тяжелом стрессе гибель от стрессорных заболеваний — явление возможное, но не обязательное: большинство животных и людей, прошедших через тяжелые стрессорные воздействия, не погибают, а так или иначе адаптируются к стрессорным ситуациям. В полном соответствии с этим экспериментально показано, что при повторении стрессорных ситуаций, от которых животные не могут уйти, выраженность стресс-синдрома уменьшается.

Изучение адаптации к стрессорным воздействиям и реакции организма на эти воздействия привели автора к представлению о существовании в организме модуляторных систем, которые ограничивают стресс-синдром и предупреждают стрессорные повреждения. В заключительной, VI главе книги показано, что такие системы могут функционировать на уровне головного мозга, ограничивая возбуждение стресс-реализующих систем и предупреждая чрезмерное и длительное повышение концентрации катехоламинов и глюкокортикоидов; они могут функционировать и на уровне тканей, ограничивая эффект гормонов на клетку. В качестве примеров такого рода модуляторных систем естественной профилактики в книге рассмотрены ГАМКергическая тормозная система головного мозга и системы простагландинов и антиоксидантов. Оказалось, что изучение этих систем, помимо теоретического, может дать и практический результат.

Введение в организм животных активных метаболитов модуляторных систем, а также их синтетических аналогов обеспечивает эффективную профилактику стрессорных повреждений сердца и других внутренних органов. Очевидно, что химическая профилактика стрессорных повреждений заслуживает особого внимания в патологии человека.

В целом изложенное свидетельствует, что механизм фенотипической адаптации является в настоящее время ключевым

вопросом не только в биологии, но и в медицине. Представленная в этой книге концепция фенотипической адаптации и основанный на ней подход к профилактике некоторых болезней, разумеется, отражает лишь определенный этап изучения этой сложной и, по-видимому, вечной проблемы.

Представленные в монографии данные основаны на комплексных физиологических, биохимических, цитологических исследованиях, проведенных лабораторией патофизиологии сердца Института общей патологии и патологической физиологии АМН СССР и связанными с нею научными коллективами. При этом важную роль сыграли исследования, выполненные Ю. В. Архипенко, Л. М. Белкиной, Л. Ю. Голубевой, В. И. Капелько, Н. П. Ларионовым, В. В. Малышевым, Г. И. Марковской, Н. А. Новиковой, В. И. Павловой, М. Г. Пшенниковой, С. А. Радзиевским, И. И. Рожицкой, В. А. Салтыковой, М. П. Явич. Работы по перекисному окислению липидов проводились при участии старшего научного сотрудника лаборатории физико-химии биомембран Московского государственного университета В. Е. Кагана.

Я сердечно признателен всем моим коллегам за творческое сотрудничество.

Список сокращений

АДФ	— аденозиндифосфорная кислота
АЛТ	— аланинтрансаминаза
АСТ	— аспартаттрансаминаза
АТФ	— аденозинтрифосфорная кислота
ГАМК	— гамма-аминомасляная кислота
ГАМК-Т	— ГАМК-трансаминаза
ГДК	— глутаматдекарбоксилаза
ГОМК	— гамма-оксимасляная кислота
ИФС	— интенсивность функционирования структур
КГС	— компенсаторная гиперфункция сердца
КФ	— креатинфосфат
КФК	— креатинфосфокиназа
МДГ	— малатдегидрогеназа
НАД	— никотинамидадениндинуклеотид
НАД-Н	— восстановленный никотинамидадениндинуклеотид
НАД-Ф	— никотинамидадениндинуклеотидфосфат
ПОЛ	— перекисное окисление липидов
РФ	— регулятор фосфорилирования
ТАТ	— тирозинтрансфераза
Фн	— фосфат неорганический
цАМФ	— циклическая аденозинмонофосфорная кислота
ЦТК	— цикл трикарбоновых кислот
ЭБС	— эмоционально-болевой стресс

ГЛАВА I

Основные закономерности фенотипической адаптации

При всем разнообразии фенотипической адаптации развитие ее у высших животных характеризуется определенными общими чертами, на которых и будет сосредоточено последующее изложение.

Срочный и долговременный этапы адаптации

В развитии большинства адаптационных реакций определенно прослеживаются два этапа, а именно: начальный этап срочной, но несовершенной адаптации; последующий этап совершенной долговременной адаптации.

Срочный этап адаптационной реакции возникает непосредственно после начала действия раздражителя и, следовательно, может реализоваться лишь на основе готовых, ранее сформировавшихся физиологических механизмов. Очевидными проявлениями срочной адаптации являются бегство животного в ответ на боль, увеличение теплопродукции в ответ на холод, увеличение теплоотдачи в ответ на тепло, рост легочной вентиляции и минутного объема в ответ на недостаток кислорода. Важнейшая черта этого этапа адаптации состоит в том, что деятельность организма протекает на пределе его физиологических возможностей — при почти полной мобилизации функционального резерва — и далеко не в полной мере обеспечивает необходимый адаптационный эффект. Так, бег неадаптированного животного или человека происходит при близких к максимуму величинах минутного объема сердца и легочной вентиляции, при максимальной мобилизации резерва гликогена в печени; вследствие недостаточно быстрого окисления пирувата в митохондриях мышц уровень лактата в крови возрастает. Эта лакцедемия лимитирует интенсивность нагрузки — двигательная реакция не может быть ни достаточно быстрой, ни достаточно длительной. Таким образом, адаптация реализуется «с места», но оказывается несовершенной.

Вполне аналогичным образом при адаптации к новым сложным ситуациям окружающей среды, реализуемой на уровне головного мозга, этап срочной адаптации осуществляется за счет головных предсуществовавших механизмов и проявляется хорошо

известным в физиологии высшей нервной деятельности периодом «генерализованных двигательных реакций», или «периодом эмоционального поведения». При этом необходимый адаптационный эффект, диктуемый потребностями организма в пище или самосохранении, может остаться неосуществленным или обеспечиваться случайным удачным движением, т. е. является непостоянным.

Долговременный этап адаптации возникает постепенно, в результате длительного или многократного действия на организм факторов среды. По существу, он развивается на основе многократной реализации срочной адаптации и характеризуется тем, что в итоге постепенного количественного накопления каких-то изменений организм приобретает новое качество — из неадаптированного превращается в адаптированный. Такова адаптация, обеспечивающая осуществление организмом ранее недостижимой по своей интенсивности физической работы, развитие устойчивости организма к значительной высотной гипоксии, которая ранее была несовместима с жизнью, развитие устойчивости к холоду, теплу, большим дозам ядов, введение которых ранее было несовместимо с жизнью. Такова же качественно более сложная адаптация к окружающей действительности, развивающаяся в процессе обучения на основе памяти мозга и проявляющаяся возникновением новых устойчивых временных связей и их реализацией в виде соответствующих поведенческих реакций.

Сопоставляя срочный и долговременный этапы адаптации, не трудно прийти к заключению, что переход от срочного, во многом несовершенного этапа к долговременному знаменует собой узловое момент адаптационного процесса, так как именно этот переход делает возможной постоянную жизнь организма в новых условиях, расширяет сферу его обитания и свободу поведения в меняющейся биологической и социальной среде.

Механизм данного перехода целесообразно рассмотреть на основе принятого в физиологии представления, что реакции организма на факторы среды обеспечиваются не отдельными органами, а определенным образом организованными и соподчиненными между собой системами. Это представление, получившее многостороннее развитие в трудах Р. Декарта, Х. Гарвея, И. М. Сеченова, И. П. Павлова, А. А. Ухтомского, Н. Винера, Л. Бертолампфи, П. К. Анохина, Г. Селье, не является предметом специального изложения в книге. Однако именно оно дает нам сегодня возможность констатировать, что реакция на любое новое и достаточно сильное воздействие среды — на любое нарушение гомеостаза — обеспечивается, во-первых, системой, специфически реагирующей на данный раздражитель, и, во-вторых, стресс-реализующими адренергической и гипофизарно-адреналовой системами, неспецифически реагирующими в ответ на самые различные изменения в среде обитания.

Опираясь на понятие «система» при изучении фенотипической адаптации, целесообразно подчеркнуть, что в прошлом ближе все-

го к раскрытию существа такого рода систем, обеспечивающих решение главной задачи организма на определенном этапе его индивидуальной жизни, подошел создатель учения о доминанте — один из величайших физиологов нашего века А. А. Ухтомский. Он детально исследовал роль внутренних потребностей организма, реализуемых через гормоны, роль интродуктивной афферентной сигнализации в формировании доминант и при этом рассматривал доминанту как систему — констелляцию нервных центров, подчиняющих себе исполнительные органы и определяющих направление поведенческих реакций организма — его вектор.

А. А. Ухтомский писал: «Внешним выражением доминанты является определенная работа или рабочая поза организма, подкрепляемая в данный момент разнообразными раздражениями и исключая для данного момента другие работы и позы. За такой работой или позой приходится предполагать возбуждение не единого местного очага, но целой группы центров, быть может широко разбросанных в нервной системе. За половой доминантой скрывается возбуждение центров и в коре, и в подкорковых аппаратах зрения, слуха, обоняния, осязания, и в продолговатом мозге, и в поясничных частях спинного мозга, и в секреторной, и в сосудистой системе. Поэтому надо полагать, что за каждой естественной доминантой кроется возбуждение целого созвездия (констелляции) центров. В целостной доминанте надо различать прежде всего кортикальные и соматические компоненты» [1966, с. 34].

Развивая мысль, что доминанта объединяет расположенные на различных уровнях рабочие центры и исполнительные органы, Ухтомский стремился подчеркнуть единство этой вновь возникшей системы и нередко называл доминанту «органом поведения».

«Всякий раз, — отмечал он, — как имеется налицо симптомокомплекс доминанты, имеется и определенный его вектор поведения. И ее естественно назвать «органом поведения», хотя она и подвижна, как вихревое движение Декарта. Определение понятия «орган» как, я бы сказал, динамического, подвижного деятеля, или рабочего сочетания сил, я думаю, для физиолога чрезвычайно ценно» [Там же, с. 80].

В дальнейшем Ухтомский сделал следующий шаг, обозначив доминанту как систему. В работе, посвященной университетской школе физиологов Ленинграда, он писал: «С этой точки зрения принцип доминанты может быть естественно изложен как приложение к организму начала возможных перемещений или как общее, а вместе и очень конкретное выражение тех условий, которые, согласно Рело, превращают группу более или менее разрозненных тел в полносвязанную систему, действующую как механизм с однозначным действием» [Там же, с. 194].

Эти положения и все творчество школы А. А. Ухтомского однозначно свидетельствуют, что в его исследованиях доминирую-

щая система представлена как система, принципиально отличающаяся от того, что мы понимаем под анатомио-физиологическими системами кровообращения, пищеварения, движения и т. д. Эта система дана Ухтомским как образование, складывающееся в организме в ответ на действие среды и объединяющее воедино нервные центры и исполнительные органы, принадлежащие к различным анатомио-физиологическим системам, ради приспособления к совершенно определенному фактору среды — ради решения выдвигаемой средой задачи.

Именно такие системы П. К. Анохин обозначил в дальнейшем как функциональные системы и показал, что поступающая в нервные центры на основе обратной связи информация о результате реакции — о достигнутом адаптационном эффекте — является главным системообразующим, формирующим систему фактором [Анохин, 1975].

Рассматривая переход срочной адаптации в долговременную в плане представления о функциональной системе, нетрудно заметить важное, но не всегда должным образом учитываемое обстоятельство, которое состоит в том, что наличие готовой функциональной системы или ее новообразование само по себе еще не означает устойчивой, эффективной адаптации.

Действительно, первоначальный эффект любого безусловно-раздражителя, вызывающего значительную и длительную двигательную реакцию, состоит в возбуждении соответствующих афферентных и моторных центров, мобилизации скелетных мышц, а также кровообращения и дыхания, которые в совокупности образуют единую функциональную систему, специфически ответственную за реализацию данной двигательной реакции. Однако эффективность этой системы невелика (бег не может быть ни длительным, ни интенсивным — он становится таким только после многократных повторений ситуации, мобилизующей функциональную систему, т. е. после тренировки, которая приводит к развитию долговременной адаптации).

При действии недостатка кислорода влияние гипоксемии на хеморецепторы, непосредственно на нервные центры и исполнительные органы влечет за собой реакцию, в которой роль функциональной системы, специфически ответственной за устранение недостатка кислорода в организме, играют регуляторно связанные воедино и осуществляющие повышенную функцию органы кровообращения и внешнего дыхания. Первоначальный результат мобилизации этой функциональной системы после подъема неадаптированного человека на высоту 5000 м состоит в том, что гиперфункция сердца и гипервентиляция легких выражены весьма резко, но тем не менее оказываются недостаточными для устранения гипоксемии и сочетаются с более или менее выраженной адинамией, явлениями апатии или эйфории, а в итоге со снижением физической и интеллектуальной работоспособности. Для того чтобы эта срочная, но несовершенная адаптация сменялась совершенной, долговременной, необходимо длительное или

многократное пребывание на высоте, т. е. длительная или многократная мобилизация функциональной системы, ответственной за адаптацию.

Вполне аналогичным образом при введении в организм яда, например нембутала, роль фактора, специфически ответственного за его разрушение, играет мобилизация системы микросомального окисления, локализованной в клетках печени. Активация системы микросомального окисления несомненно ограничивает повреждающее действие яда, но не устраняет его полностью. В результате картина интоксикации достаточно выражена и соответственно адаптация не совершенна. В дальнейшем после многократного введения нембутала первоначальная доза перестает вызывать интоксикацию. Таким образом, наличие готовой функциональной системы, ответственной за адаптацию к данному фактору, и моментальная активация этой системы сами по себе не означают моментальной адаптации.

При действии на организм более сложных ситуаций окружающей среды (например, не встречавшихся ранее раздражителей — сигналов опасности — или ситуаций, возникающих в процессе обучения новым навыкам) в организме нет готовых функциональных систем, способных обеспечить соответствующую требованиям среды реакцию. Ответ организма обеспечивается уже упомянутой генерализованной ориентировочной реакцией на фоне достаточно сильного стресса. В подобной ситуации некоторые из многочисленных двигательных реакций организма оказываются адекватными, получают подкрепление. Это становится началом образования в головном мозге новой функциональной системы, а именно системы временных связей, которая становится основой новых навыков и поведенческих реакций. Однако непосредственно после своего возникновения система эта обычно непрочна, она может быть стерта торможением, вызванным возникновением других поведенческих доминант, периодически реализующихся в деятельности организма, или угашена повторным неподкреплением и т. д.

Для того чтобы сложилась устойчивая, гарантированная в будущем адаптация, необходимы время и некоторое количество повторений, т. е. упрочение нового стереотипа. В целом смысл изложенного сводится к тому, что наличие готовой функциональной системы при относительно простых приспособительных реакциях и возникновение такой системы при более сложных реакциях, реализуемых на уровне коры головного мозга, сами по себе не приводят к моментальному возникновению устойчивой адаптации, а являются основой начального, так называемого срочного, несовершенного этапа адаптации. Для перехода срочной адаптации в гарантированную долговременную внутри возникшей функциональной системы должен реализоваться некоторый важный процесс, обеспечивающий фиксацию сложившихся адаптационных систем и увеличение их мощности до уровня, диктуемого средой. Исследования, выполненные в течение последних 20 лет нашей [Меерсон, 1963, 1967, 1973] и многими другими

лабораториями, показали, что таким процессом является активация синтеза нуклеиновых кислот и белков, возникающая в клетках, ответственных за адаптацию систем, обеспечивающая формирование там системного структурного следа.

Системный структурный след — основа адаптации

В последние десятилетия исследователи, работающие на самых различных объектах, но использующие один и тот же комплекс методов, сложившихся в современной биохимии, однозначно показали, что увеличение функции органов и систем закономерно влечет за собой активацию синтеза нуклеиновых кислот и белков в клетках, образующих эти органы и системы. Поскольку в ответ на требования среды возрастает функция систем, ответственных за адаптацию, то именно там прежде всего развивается активация синтеза нуклеиновых кислот и белков.

Активация приводит к формированию структурных изменений, которые принципиально увеличивают мощность систем, ответственных за адаптацию. Это и составляет основу перехода от срочной адаптации к долговременной — решающий фактор формирования структурного базиса долговременной адаптации.

Последовательность явлений при процессе формирования долговременной адаптации состоит в том, что увеличение физиологической функции клеток систем, ответственных за адаптацию, вызывает в качестве первого сдвига увеличение скорости транскрипции РНК на структурных генах ДНК в ядрах этих клеток.

Увеличение количества информационной РНК приводит к увеличению количества программированных этой РНК рибосом и полисом, в которых интенсивно протекает процесс синтеза клеточных белков. В результате масса структур возрастает и происходит увеличение функциональных возможностей клетки — сдвиг, составляющий основу долговременной адаптации.

Существенно, что активирующее влияние увеличенной функции, опосредованное через механизм внутриклеточной регуляции, адресовано именно в генетический аппарат клетки. Введение животным актиномицина — антибиотика, который прикрепляется к гуаниловым нуклеотидам ДНК и делает невозможной транскрипцию, лишает генетический аппарат клеток возможности отреагировать на увеличение функции. В результате переход срочной адаптации в долговременную становится неосуществимым: адаптация к физическим нагрузкам [Меерсон, Розанова, 1966], гипоксии [Меерсон, Малкин и др., 1972], образование новых временных связей [Меерсон, Майзелис и др., 1969] и другие адаптационные реакции оказываются невыполнимыми при действии нетоксичных доз актиномицина, которые не нарушают осуществления готовых, ранее сложившихся адаптационных реакций.

На основании этих и других фактов механизм, через который функция регулирует количественный параметр активности гене-

тического аппарата — скорость транскрипции, был обозначен нами как «взаимосвязь между функцией и генетическим аппаратом клетки» [Меерсон, 1963]. Эта взаимосвязь является двусторонней. Прямая связь состоит в том, что генетический аппарат — гены, расположенные в хромосомах клеточного ядра, опосредованно, через систему РНК обеспечивают синтез белка — «делают структуры», а структуры «делают» функцию. Обратная связь состоит в том, что «интенсивность функционирования структур» — количество функции, которое приходится на единицу массы органа, каким-то образом управляет активностью генетического аппарата.

Выяснилось, что важная черта процесса гиперфункции — гипертрофии сердца при сужении аорты, единственной почки после удаления другой почки, доли печени после удаления других долей органа, единственного легкого после удаления другого легкого — состоит в том, что активация синтеза нуклеиновых кислот и белка, возникающая в ближайшие часы и сутки после начала гиперфункции, постепенно прекращается после развития гипертрофии и увеличения массы органа (см. гл. III).

Такая динамика определяется тем, что в начале процесса гиперфункции осуществляется еще не гипертрофированным органом и увеличение количества функции на единицу массы клеточных структур вызывает активацию генетического аппарата дифференцированных клеток. После полного развития гипертрофии органа его функция распределяется в увеличенной массе клеточных структур, и в результате количество функции, осуществляемой единицей массы структур, возвращается или приближается к нормальному уровню. Вслед за этим активация генетического аппарата прекращается, синтез нуклеиновых кислот и белков также возвращается к нормальному уровню [Меерсон, 1965].

Если устранить гиперфункцию органа, который уже подвергся гипертрофии, то количество функции, выполняемое 1 г ткани, станет ненормально низким. В результате синтез белка в дифференцированных клетках упадет и масса органа начнет уменьшаться. Из-за уменьшения органа количество функции на единицу массы постепенно возрастает, и, после того как оно станет нормальным, торможение синтеза белка в клетках органа прекращается: масса его больше не уменьшается.

Эти данные дали основание для представления, что в дифференцированных клетках и образованных ими органах млекопитающих количество функции, выполняемой единицей массы органа (интенсивность функционирования структур — ИФС), играет важную роль в регуляции активности генетического аппарата клетки. Увеличение ИФС соответствует положению, когда «функции тесно в структуре». Это вызывает активацию синтеза белка и увеличение массы клеточных структур. Снижение данного параметра соответствует ситуации, когда «функции слишком просторно в структуре», в результате чего снижается интенсивность синтеза с последующим устранением избытка структуры. В обоих

случаях интенсивность функционирования структур возвращается к некоторой оптимальной величине, свойственной здоровому организму.

Таким образом, внутриклеточный механизм, осуществляющий двустороннюю взаимосвязь между физиологической функцией и генетическим аппаратом дифференцированной клетки, обеспечивает положение, при котором ИФС является одновременно детерминантом активности генетического аппарата и физиологической константой, поддерживаемой на постоянном уровне благодаря своевременным изменениям активности этого аппарата [Меерсон, 1965].

Применительно к условиям здорового организма эта закономерность находит свое подтверждение в трудах целого ряда исследователей, которые совсем не имели ее в виду. Так, работа, демонстрирующая зависимость генетического аппарата мышечных клеток здорового организма от уровня их физиологической функции, была выполнена Заком [Zak, 1962], который сопоставлял функцию трех различных мышц с интенсивностью синтеза белка и содержанием РНК в мышечной ткани. Было показано, что сердечная мышца, непрерывно сокращающаяся в высоком ритме, обладает наибольшей интенсивностью синтеза и наибольшим содержанием РНК; дыхательные мышцы, сокращающиеся в более редком ритме, имеют меньшую концентрацию РНК и меньшую интенсивность синтеза белка. Наконец, скелетные мышцы, сокращающиеся периодически или эпизодически, обладают наименьшей интенсивностью синтеза белка и наименьшим содержанием РНК, несмотря на то что развиваемое ими напряжение значительно больше, чем в миокарде.

Аналогичные, по существу, данные были получены Мэргрет и Новелло [Margreth, Novello, 1964], которые показали, что концентрация РНК, соотношение белка и РНК и интенсивность синтеза белка в различных мышцах одного и того же животного находятся в прямой зависимости от функции этих мышц: в жевательной мышце кролика и диафрагме крысы все эти показатели примерно вдвое выше, чем в икроножной мышце тех же животных. Очевидно, это зависит от того, что длительность среднесуточного периода активности у жевательной и диафрагмальной мышц значительно больше, чем у икроножной мышцы.

В целом работы Зака, а также Мэргрет и Новелло дают возможность подчеркнуть одно важное обстоятельство, которое состоит в том, что ИФС как фактор, определяющий активность генетического аппарата, должна измеряться не максимально достижимым уровнем функции (например, не максимальным напряжением мышцы), а средним количеством функции, осуществляемой единицей массы клетки за сутки. Иными словами, фактором, регулирующим мощность и активность генетического аппарата клетки, по-видимому, является не максимальная эпизодическая ИФС, которую очень удобно определить при функциональных пробах, предусматривающих максимальную нагрузку на орган, а средне-

суточная ИФС, свойственная данному органу и образующим его дифференцированным клеткам.

Понятно, что при равной длительности среднесуточной активности, т. е. при одинаковом времени, в течение которого орган работает, среднесуточная ИФС будет выше у органа, который функционирует на более высоком уровне.

Так, известно, что в здоровом организме напряжение, развиваемое миокардом правого желудочка, несколько меньше, чем напряжение, развиваемое миокардом левого желудочка, а длительность функционирования желудочков в течение суток равна; соответственно этому содержание нуклеиновых кислот и интенсивность синтеза белка в миокарде правого желудочка также меньше, чем в миокарде левого [Меерсон, Капелько, Радзиевский, 1968].

Мацумото и Краснов [Matsumoto, Krasnow, 1968], опираясь на предложенное нами понятие об ИФС, проделали интересную работу, которая, как нам кажется, свидетельствует, что различная интенсивность функционирования структур, складывающаяся в различных тканях в процессе онтогенеза, влияет не только на интенсивность синтеза РНК на структурных генах ДНК и через РНК на интенсивность синтеза белка. Оказалось, что ИФС действует более глубоко, а именно определяет количество матриц ДНК в единице массы ткани, т. е. суммарную мощность генетического аппарата клеток, образующих ткань, или количество генов на единицу массы ткани. Это влияние проявилось в том, что для мышцы левого желудочка концентрация ДНК составляет 0,99 мг/г, для мышцы правого — 0,93, для диафрагмы — 0,75, для скелетной мышцы — 0,42 мг/г, т. е. количество генов на единицу массы изменяется в различных типах мышечной ткани пропорционально ИФС. Количество генов является одним из факторов, определяющих интенсивность синтеза РНК. В соответствии с этим в дальнейших экспериментах исследователи установили, что интенсивность синтеза РНК, определяемая по включению меченого углерода глюкозы ^{14}C , составляет для левого желудочка 3,175 имп/мин, для правого — 3,087, для диафрагмы — 2,287 и для скелетной мышцы конечности — 1,154 имп/мин на РНК, содержащуюся в 1 г мышечной ткани.

Таким образом, ИФС, складывающаяся в процессе онтогенеза у молодых животных, клетки которых сохранили способность к синтезу ДНК и делению, может определять количество генов на единицу массы ткани и, опосредованно, интенсивность синтеза РНК и белка, т. е. совершенство структурного обеспечения функции клеток.

Изложенное однозначно свидетельствует, что взаимосвязь между функцией и генетическим аппаратом клетки, которую мы будем обозначать в дальнейшем как взаимосвязь $\Gamma \rightleftharpoons \Phi$, является постоянно действующим механизмом внутриклеточной регуляции, реализующимся в клетках различных органов.

На этапе срочной адаптации — при гиперфункции системы, специфически ответственной за адаптацию, реализация $G \rightleftharpoons F$ закономерно обеспечивает активацию синтеза нуклеиновых кислот и белков во всех клетках и органах данной функциональной системы. В результате там развивается некоторое накопление определенных структур — реализуется системный структурный след.

Так, при адаптации к физическим нагрузкам в нейронах моторных центров, надпочечниках, клетках скелетных мышц и сердце закономерно возникает выраженная активация синтеза нуклеиновых кислот и белков и развиваются выраженные структурные изменения [Брумберг, 1969; Шейтанов, 1973; Caldarega et al., 1974]. Существо этих изменений состоит в том, что они обеспечивают избирательное увеличение массы и мощности структур, ответственных за управление, ионный транспорт и энергообеспечение.

Установлено, что умеренная гипертрофия сердца сочетается при адаптации к физическим нагрузкам с повышением активности аденилциклазной системы [Wyatt et al., 1976] и увеличением количества адренергических волокон на единицу массы миокарда [Ljungqvist, Unger, 1973]. В результате адренореактивность сердца и возможность его срочной мобилизации увеличиваются. Одновременно в головках миозина наблюдается увеличение количества Н-цепей, являющихся носителями АТФазной активности. АТФазная активность возрастает, в результате этого увеличиваются скорость и амплитуда сокращения сердечной мышцы [Bhan, Scheuer, 1972; Wickman-Coffelt et al., 1974, 1976]. Далее увеличиваются мощность кальциевого насоса саркоплазматического ретикулума и, как следствие, скорость и глубина диастолического расслабления сердца [Меерсон, 1975]. Параллельно с этими сдвигами в миокарде отмечаются увеличение количества коронарных капилляров [Ропра, Ракушан, 1966; Petren et al., 1973], повышение концентрации миоглобина [Трошанова, 1951; Мусин, 1968] и активности ферментов, ответственных за транспорт субстратов к митохондриям [Walpurger, Anged, 1970], масса самих митохондрий возрастает. Это увеличение мощности системы энергообеспечения закономерно влечет за собой повышение резистентности сердца к утомлению и гипоксемии [Меерсон, 1975].

Такое избирательное увеличение мощности структур, ответственных за управление, ионный транспорт и энергообеспечение, не является оригинальной принадлежностью сердца, оно закономерно реализуется во всех органах, ответственных за адаптацию. В процессе адаптационной реакции эти органы образуют единую функциональную систему, а развивающиеся в них структурные изменения представляют собой системный структурный след, который составляет основу адаптации.

Применительно к разбираемому процессу адаптации к физическим нагрузкам этот системный структурный след на уровне

нервной регуляции проявляется в гипертрофии нейронов моторных центров, повышении в них активности дыхательных ферментов [Hyden, Egyhazi, 1964; Брумберг, 1969]; эндокринной регуляции — в гипертрофии коркового и мозгового вещества надпочечников [Bernet, Denimal, 1974; Severson et al., 1978]; исполнительных органов — в гипертрофии скелетных мышц и увеличении в них количества митохондрий в 1,5—2 раза [Hollozy, 1967; Gollnick, King, 1969]. Последний сдвиг имеет исключительное значение, так как в сочетании с увеличением мощности систем кровообращения и внешнего дыхания он обеспечивает увеличение аэробной мощности организма (рост его способности утилизировать кислород и осуществлять аэробный ресинтез АТФ), необходимой для интенсивного функционирования аппарата движения. В результате увеличения количества митохондрий рост аэробной мощности организма сочетается с возрастанием способности мышц утилизировать пируват, в повышенных количествах образующийся при нагрузках вследствие активации гликолиза. Это предупреждает повышение концентрации лактата в крови адаптированных людей [Карпухина и др., 1966; Волков, 1967] и животных [Fitts et al., 1975]. Повышение концентрации лактата, как известно, фактор, лимитирующий физическую работу, вместе с тем лактат является ингибитором липаз и соответственно лакцидемия тормозит использование жиров. При развитой адаптации увеличение использования пирувата в митохондриях предотвращает увеличение концентрации лактата в крови, обеспечивает мобилизацию и использование в митохондриях жирных кислот и в итоге повышает максимальную интенсивность и длительность работы.

Следовательно, *разветвленный структурный след расширяет звено, лимитирующее работоспособность организма, и именно таким образом составляет основу перехода срочной, но ненадежной адаптации в долговременную.*

Вполне аналогичным образом происходят формирование системного структурного следа и переход срочной адаптации в долговременную при длительном действии на организм совместимой с жизнью высотной гипоксии. Рассматриваемая в дальнейшем подробнее адаптация к этому фактору характеризуется тем, что первоначальная гиперфункция и последующая активация синтеза нуклеиновых кислот и белков охватывают одновременно многие системы организма и соответственно образующийся системный структурный след оказывается более разветвленным, чем при адаптации к другим факторам. Действительно, вслед за гипервентиляцией развиваются активация синтеза нуклеиновых кислот и белков и последующая гипертрофия нейронов дыхательного центра, дыхательной мускулатуры и самих легких, в которых увеличивается количество альвеол. В результате возрастает мощность аппарата внешнего дыхания, увеличиваются дыхательная поверхность легких и коэффициент утилизации кислорода — возрастает экономичность функции дыхания. В системе кровотока активи-

вазия синтеза нуклеиновых кислот и белков в костном мозге становится причиной увеличенного образования эритроцитов и полицитимии, что обеспечивает увеличение кислородной емкости крови. Наконец, активация синтеза нуклеиновых кислот и белков в правых и, в меньшей мере, левых отделах сердца обеспечивает развитие комплекса изменений, во многом сходных с теми, которые были описаны только что при адаптации к физическим нагрузкам. В результате функциональные возможности сердца, и особенно его резистентность к гипоксемии, возрастают.

Синтез активируется также в системах, функция которых не повышена, а напротив, нарушена дефицитом кислорода, и прежде всего в коре и нижележащих отделах головного мозга. Эта активация, так же как активация, обусловленная увеличенной функцией, по-видимому, вызывается дефицитом АТФ, так как именно через изменение баланса АТФ и продуктов ее распада реализуется взаимосвязь $G \rightleftharpoons F$, подробная конструкция которой разбирается в дальнейшем. Здесь надо указать, что рассматриваемая активация синтеза нуклеиновых кислот и белков, развивающаяся под влиянием гипоксии в мозге, становится основой роста сосудов, стационарного увеличения активности гликолиза и, таким образом, вносит свой вклад в формирование системного структурного следа, составляющего основу адаптации к гипоксии.

Итог формирования этого системного структурного следа и адаптации к гипоксии состоит в том, что адаптированные люди приобретают возможность осуществлять в условиях недостатка кислорода такую физическую и интеллектуальную активность, которая исключена для неадаптированных. В известном примере Хуртадо [Hurtado, 1964] при подъеме в барокамере на высоту 7000 м хорошо адаптированные аборигены Анд могли играть в шахматы, а неадаптированные жители равнин теряли сознание.

При адаптации к некоторым факторам системный структурный след оказывается пространственно весьма ограниченным — он локализован в определенных органах. Так, при адаптации к возрастающим дозам ядов закономерно развивается активация синтеза нуклеиновых кислот и белков в печени. Результатом этой активации является увеличение мощности системы микросомального окисления, в которой главную роль играет цитохром ^{450}P . Внешне этот системный структурный след может проявляться увеличением массы печени, он составляет основу адаптации, которая выражается в том, что резистентность организма к таким ядам, как барбитураты, морфий, алкоголь, никотин, существенно возрастает [Арчаков, 1975; Miller, 1977].

Влияние мощности системы микросомального окисления на резистентность организма к химическим факторам, по-видимому, весьма велико. Так, показано, что после курения одной стандартной папиросы концентрация никотина в крови у некурящих в 10—12 раз выше, чем у курящих, у которых мощность системы микросомального окисления увеличена и на этой основе сформировалась адаптация к никотину.

С помощью химических факторов, ингибирующих систему микросомального окисления, можно снизить резистентность организма к любым химическим веществам, в частности к наркотикам, а с помощью факторов, индуцирующих увеличение мощности микросомального окисления, можно, напротив, повысить резистентность организма к самым различным химическим веществам. В принципе возможность такого рода перекрестной адаптации на уровне системы микросомального окисления в печени была продемонстрирована Р. И. Салгаником и его сотрудниками. В работе Н. М. Мананковой и Р. И. Салганика [1977] показано, что фенobarбитал-16-дегидропредналон, 3-ацетат-16 α -изотиопианопрегненолон (АТЦП) повышали активность 7 α -гидроксиплазы холестерина на 50—200%. На основе этого наблюдения в следующей работе Р. И. Салганик, Н. М. Мананкова и Л. А. Семенова [1977] использовали АТЦП для того, чтобы стимулировать окисление холестерина в условиях целого организма и таким образом уменьшить алиментарную гиперхолестеринемию. Выяснилось, что у контрольных животных после 2-месячного содержания на атерогенной диете повышенный уровень холестерина сохраняется более 15 дней после возврата к нормальной диете, а у животных, в течение 5 дней получавших АТЦП, уровень холестерина к этому времени оказывался нормальным. Эти данные означают, что мощность системы микросомального окисления в печени является одним из факторов, влияющих на уровень холестерина в крови, а следовательно, и на вероятность развития атеросклероза.

Таким образом, намечается интересная перспектива индуцированного увеличения мощности системы микросомального окисления для профилактики заболеваний, связанных с избыточным накоплением в организме определенного эндогенного метаболита. Причем задача эта решается на основе пространственно ограниченного, локализованного в печени системного структурного следа.

Ограниченную локализацию нередко имеет структурный след при адаптации организма к повреждению, а именно при компенсации удаления или заболевания одного из парных органов: почки, легкого, надпочечников и т. д. В подобных ситуациях гиперфункция единственного оставшегося органа через механизм $G \rightleftharpoons F$ приводит, как указывалось, к активации синтеза нуклеиновых кислот и белков в его клетках. Далее, в результате гипертрофии и гиперплазии этих клеток, развивается выраженная гипертрофия органа, который за счет увеличения своей массы приобретает способность реализовать ту же самую нагрузку, которую ранее реализовали два органа. В дальнейшем мы рассмотрим компенсаторные приспособления подробнее (см. гл. III).

Следовательно, системный структурный след составляет общую основу различных долговременных реакций организма, но при этом в основе адаптации к различным факторам среды лежат системные структурные следы различной локализации и архитектуры.

Взаимосвязь функции и генетического аппарата — основа формирования системного структурного следа

При рассмотрении взаимосвязи $\Gamma \rightleftharpoons \Phi$ целесообразно вначале оценить основные черты, которые характеризуют реализацию этого явления, а затем сам механизм, за счет которого функция влияет на активность генетического аппарата дифференцированной клетки. Мы разберем эти общие закономерности на примере такого жизненно важного органа, как сердце.

1. *Реакция генетического аппарата дифференцированной клетки на длительное непрерывное увеличение функции — стадийный процесс.* Материалы, характеризующие этот процесс, были подробно представлены в наших ранее опубликованных монографиях [Меерсон, 1967, 1973, 1978] и позволяют теперь выделить в нем четыре основных стадии. Эти стадии наиболее ярко выявляются при непрерывной компенсаторной гиперфункции внутренних органов, например сердца при сужении аорты, единственной почки после удаления другой почки и т. д., но могут быть прослежены и при мобилизации функции, вызванной факторами внешней среды.

В первой, аварийной стадии возросшая нагрузка на орган — увеличение ИФС — приводит к мобилизации функционального резерва, например к включению в функцию всех актомиозиновых, генерирующих силу мостиков в мышечных клетках сердца, всех нефронов почки или всех альвеол легкого. При этом расход АТФ на функцию превосходит ее ресинтез и развивается более или менее выраженный дефицит АТФ, нередко сопровождающийся лабилизацией лизосом, повреждением клеточных структур и явлениями функциональной недостаточности органа.

Во второй, переходной стадии активация генетического аппарата приводит к увеличению массы клеточных структур и органов в целом. Темп этого процесса даже в высокодифференцированных клетках и органах очень высок. Так, сердце кролика за 5 суток после сужения аорты может увеличить свою массу на 80% [Меерсон, 1961], а сердце человека за 3 недели после отрыва аортального клапана увеличивает свою массу более чем в 2 раза [Vial, Lombardo, 1952]. Рост органа означает распределение увеличенной функции в возросшей массе, т. е. снижение ИФС. Одновременно происходит восстановление функционального резерва, содержание АТФ начинает приближаться к норме. В результате уменьшения ИФС и восстановления концентрации АТФ скорость транскрипции всех видов РНК также начинает снижаться. Таким образом, скорость синтеза белка и рост органа замедляются.

Третья стадия устойчивой адаптации характеризуется тем, что масса органа увеличена до некоторого стабильного уровня, величина ИФС, функциональный резерв, концентрация АТФ близки к норме. Активность генетического аппарата (скорость транскрипции РНК и синтез белка) близка к норме, т. е. нахо-

дится на уровне, необходимом для обновления увеличенной массы клеточных структур.

Четвертая стадия изнашивания и «локального старения» реализуется лишь при очень интенсивной и длительной нагрузке и особенно при повторных нагрузках, когда орган или система поставлены перед необходимостью заново многократно проходить описанный выше стадийный процесс. В этих условиях затянувшейся, чрезмерно напряженной адаптации, а также повторных реадaptаций способность генетического аппарата генерировать новые и новые порции РНК может оказаться исчерпанной. В результате в гипертрофированных клетках органа или системы развивается снижение скорости синтеза РНК и белка. В итоге такого нарушения обновления структур происходят гибель некоторых клеток и замещение их соединительной тканью, т. е. развитие органного или системного склероза и явления более или менее выраженной функциональной недостаточности.

Возможность такого перехода от адаптационной гиперфункции к функциональной недостаточности доказана теперь для компенсаторной гипертрофии сердца [Меерсон, 1965], почки [Фарутин, 1964; Меерсон, Симонян и др., 1965], печени [Рябинина, 1964], для гиперфункции нервных центров [Hamberger, Hyden, 1963] и гипоталамо-адреналового комплекса при длительном действии сильных раздражителей, для гиперфункции секреторных желез желудка при длительном действии стимулирующего их гормона (гастрина).

Требует изучения вопрос, не является ли такое «изнашивание от гиперфункции», развивающееся в генетически неполноценных системах, важным звеном патогенеза таких заболеваний, как гипертония и диабет. В настоящее время известно, что при введении животным и употреблении людьми большого количества сахара гиперфункция и гипертрофия клеток островков Лангерганса в поджелудочной железе может смениться их изнашиванием и развитием диабета. Аналогично солевая гипертония животных и человека развивается как заключительная стадия длительной адаптации организма к избытку соли. Причем процесс характеризуется гиперфункцией, гипертрофией и последующим функциональным истощением определенных структур мозгового слоя почки, ответственных за удаление натрия и играющих весьма важную роль в регуляции тонуса сосудов [Todian, Redleaf, 1957].

Таким образом, в этой стадии речь идет о превращении адаптационной реакции в патологическую, о превращении адаптации в болезнь. Этот наблюдающийся в самых различных ситуациях общий патогенетический механизм был обозначен нами как «локальное изнашивание доминирующих в адаптации систем»; локальное изнашивание такого рода нередко имеет для организма широкие генерализованные последствия [Меерсон, 1973].

Стадийность реакции генетического аппарата клетки при повышенном уровне ее функции является важной закономерностью

реализации взаимосвязи $\Gamma \rightleftharpoons \Phi$, которая составляет основу стадийности адаптационного процесса в целом (см. ниже).

2. *Взаимосвязь $\Gamma \rightleftharpoons \Phi$ — в высшей степени автономный, фило-генетически древний механизм внутриклеточной саморегуляции.* Этот механизм, как показали наши эксперименты, в условиях целого организма регулируется нейроэндокринными факторами, но может реализоваться и без их участия. Данное положение получило подтверждение в экспериментах Шрайбера и сотрудников [Schreiber et al., 1968], которые наблюдали активацию синтеза нуклеиновых кислот и белков при увеличении сократительной функции изолированного сердца. Создавая повышенную нагрузку на изолированное сердце крысы, исследователи на первом этапе воспроизвели наш результат: получили под влиянием нагрузки активацию синтеза белка и РНК и предотвратили активацию введением в перфузионную жидкость актиномицина.

В дальнейшем выяснилось, что степень программированности рибосом информационными РНК и способность их синтезировать белок возрастают уже через час после увеличения нагрузки на изолированное сердце. Иными словами, в условиях изоляции, так же как в условиях целого организма, увеличение сократительной функции миокардиальных клеток весьма быстро влечет за собой ускорение процесса транскрипции, транспорт образовавшейся в этом процессе информационной РНК в рибосомы и увеличение синтеза белка, составляющее структурное обеспечение увеличенной функции.

3. *Активация синтеза нуклеиновых кислот и белков при увеличении функции клеток не зависит от увеличенного поступления в клетку аминокислот, нуклеотидов и других исходных продуктов синтеза.* В экспериментах Хьялмэрсона и сотрудников [Hjalmarson et al., 1972], выполненных на изолированном сердце, было показано, что если увеличить концентрацию аминокислот и глюкозы в перфузионном растворе в 5 раз, то на фоне такого избытка субстратов окисления нагрузка на сердце продолжала вызывать активацию синтеза нуклеиновых кислот и белков. В условиях целого организма в начальной стадии компенсаторной гиперфункции сердца, вызванной сужением аорты и закономерно сопровождающейся громадной активацией синтеза РНК и белка, концентрация аминокислот в миокардиальных клетках не отличается от контроля [Posner et al., 1973]. Следовательно, возросшая функция активирует генетический аппарат отнюдь не через увеличенное поступление в клетки аминокислот и субстратов окисления.

4. *Показателем функции, от которого зависит активность генетического аппарата, обычно бывает тот же самый параметр, от которого зависит расход АТФ в клетке.* В условиях целого организма и на изолированном сердце показано, что увеличение амплитуды и скорости изотонических сокращений миокарда, сопровождающееся небольшим увеличением потребления кислорода и расхода АТФ, существенно не влияет на синтез нуклеиновых ки-

слот и белка. Увеличение изометрического напряжения миокарда, обусловленное возросшим сопротивлением изгнанию крови, напротив, сопровождается резким увеличением расхода АТФ и потребления кислорода и закономерно влечет за собой выраженную активацию генетического аппарата клеток.

5. *Взаимосвязь $\Gamma \rightleftharpoons \Phi$ реализуется таким образом, что в ответ на увеличение функции накопление различных структур клетки происходит неодновременно, а напротив, гетерохронно.* Гетерохронизм выражается в том, что быстрообновляемые, короткоживущие белки мембран сарколеммы, саркоплазматического ретикула и митохондрий накапливаются быстрее, а медленнообновляемые, длительноживущие сократительные белки миофибрилл — медленнее. В результате в начальной стадии гиперфункции сердца обнаруживается увеличение количества митохондрий [Меерсон, Залетаева и др., 1964] и активности основных дыхательных ферментов [Rabinowitz et al., 1970], а также мембранных структур, выделяемых в микросомальной фракции на единицу массы миокарда. Аналогичное явление доказано в нейронах, клетках почки, печени и других органов при значительном увеличении их функции [Шабадаш и др., 1963].

Если нагрузка на орган и его функция находятся в пределах физиологического оптимума, это избирательное увеличение массы и мощности мембранных структур, ответственных за ионный транспорт, может закрепиться; при чрезмерной нагрузке рост миофибрилл приводит к тому, что удельный вес этих структур в клетке становится нормальным или даже уменьшенным (см. ниже). При всех условиях опережающее увеличение массы структур, ответственных за транспорт ионов и энергообеспечение, играет важную роль в развитии долговременной адаптации. Роль эта определяется тем, что при большой нагрузке увеличение функции мышечной клетки лимитировано, во-первых, недостаточной мощностью мембранных механизмов, ответственных за своевременное удаление из саркоплазмы Ca^{2+} , поступающего туда при каждом цикле возбуждения, и, во-вторых, недостаточной мощностью механизмов ресинтеза АТФ, в увеличенном количестве расходуемой при каждом сокращении. Опережающее, избирательное увеличение массы мембран, ответственных за транспорт ионов и митохондрий, осуществляющих ресинтез АТФ, расширяет звено, лимитирующее функцию, и становится основой устойчивой долговременной адаптации.

6. *У человека и некоторых видов животных реализация $\Gamma \rightleftharpoons \Phi$ в высокодифференцированных клетках сердечной мышцы осуществляется таким образом, что увеличение функции приводит не только к повышению скорости считывания РНК с имеющихся генов, а также к репликации ДНК, к увеличению количества хромосомных наборов и заключенных в них генов.*

Данные табл. 1, взятой из работы Зака [Zak, 1974], свидетельствуют о том, что по мере физиологического роста в сердце у высших обезьян и человека в результате биосинтеза ДНК про-

Таблица 1. Пloidность мышечных клеток левого желудочка различных видов млекопитающих [Zak, 1974]

Объект	Число хромосомных наборов в ядрах				
	2	4	8	16	32
Крысы					
в возрасте 6,5 недель	96		4		
» » 17-18 недель	98		2		
Макака резус					
в возрасте 3-4 года	88	8-14			
» » 8-10 лет	29	55	16		
Человек					
вес сердца 150 г	45	47	8		
» » 250-500 г	20	50	35	5	
» » 500-700 г	0-10	10-45	45-65	15-30	0-5

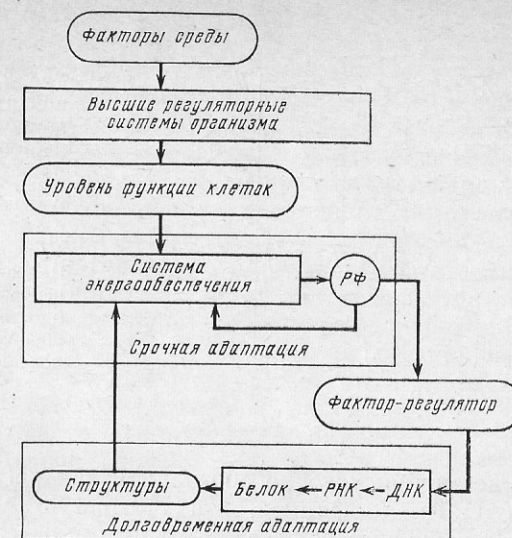
исходит увеличение ploидности ядер гипертрофированных мышечных клеток. Так, у ребенка с массой сердца 150 г. 45% ядер мышечных клеток содержат диплоидные количества ДНК, а 47% — тетраплоидные. У взрослого человека при массе сердца 250—500 г диплоидных ядер всего 20%, но 40% ядер содержат октаплоидные и 16-плоидные количества ДНК. При очень большой компенсаторной гипертрофии, когда масса сердца составляет 500—700 г, число октаплоидных и 16-плоидных ядер достигает 60—90%. Следовательно, мышечные клетки сердца человека в течение всей жизни сохраняют способность осуществлять репликацию ДНК и увеличивать число локализованных в ядре геномов. Это обеспечивает обновление возросшей территории гипертрофированной клетки, а возможно, и составляет предпосылку для деления некоторых полиплоидных ядер и даже самих клеток.

Физиологическое значение полиплоидизации состоит в том, что она обеспечивает увеличение количества структурных генов, на которых транскрибируются информационные РНК, являющиеся матрицей для синтеза мембранных, митохондриальных, сократительных и других индивидуальных белков. В дифференцированных клетках животных структурные гены уникальны, в генетическом наборе имеется несколько генов, кодирующих данный белок, например гены, кодирующие синтез гемоглобина в генетическом наборе эритробласта. В полиплоидных клетках увеличено число уникальных генов в той же мере, что и число генетических наборов.

В условиях увеличения функции возросшие требования к синтезу определенных белков и соответствующих им информационных РНК могут быть удовлетворены многочисленными геномами полиплоидной клетки не только за счет увеличения интенсивности считывания с каждого структурного гена, но и за счет увеличения количества этих генов. В результате открываются возможно-

Рис. 1. Схема клеточного звена долговременной адаптации

Объяснение в тексте



сти большей активации транскрипции и соответственно большего роста клетки при менее интенсивной эксплуатации каждой генетической матрицы.

Рассмотренные черты взаимосвязи $\Gamma \rightleftharpoons \Phi$ не являются ее исчерпывающим описанием, но дают возможность поставить основной вопрос, относящийся к самому существованию этого регуляторного механизма, а именно каким образом ИФС регулирует активность генетического аппарата клетки. В настоящее время этот процесс можно наиболее эффективно рассмотреть на примере деятельности сердца, так как долговременная адаптация этого органа к меняющейся нагрузке в течение последнего десятилетия является предметом настойчивого внимания теоретической кардиологии.

Применительно к мышечной клетке сердца интересующий нас вопрос может быть конкретизирован так: каким образом увеличение напряжения миофибрилл активирует расположенный в ядре генетический аппарат? Отвечая на него, следует иметь в виду, что при действии на организм самых различных раздражителей, требующих двигательной реакции, а также при действии гипоксии, холода и эмоциональных напряжений нейрогормональная регуляция и авторегуляция сердца практически мгновенно обеспечивают увеличение его сократительной функции. В результате использование АТФ в миокардиальных клетках мгновенно возрастает и в течение некоторого короткого времени опережает ресинтез АТФ в митохондриях. Это приводит к тому, что концентрация богатых энергией фосфорных соединений в миокардиальных клетках снижается, а концентрация продуктов их распада возрастает. Увеличивается отношение $[АДФ] \cdot [АМФ] \cdot [Ф_n] / [АТФ]$. Поскольку АТФ угнетает окислительное фосфорилирование, а продукты ее распада активируют этот процесс, приведенное отно-

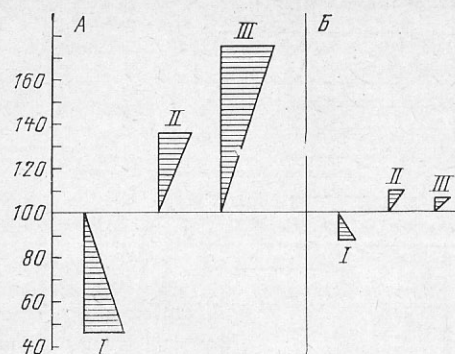


Рис. 2. Влияние предварительной адаптации к гипоксии на концентрацию КФ и на активацию синтеза РНК и белка в аварийной стадии КГС

А — контроль; Б — адаптации к гипоксии; I — КФ; II — РНК; III — включение ^{35}S -метионина. По оси ординат — изменение концентрации КФ и РНК и активации синтеза белка, % (по отношению к величинам до возникновения КГС)

шение можно условно обозначить как регулятор фосфорилирования (РФ) и принять, что РФ регулирует скорость ресинтеза АТФ в митохондриях.

Представленная на рис. 1 схема клеточного звена долговременной адаптации демонстрирует, что нагрузка и увеличение функции миокардиальных клеток означает снижение концентрации КФ и АТФ и что возникшее увеличение РФ влечет за собой увеличение ресинтеза АТФ в митохондриях клеток сердечной мышцы. В результате концентрация АТФ перестает падать и стабилизируется на определенном уровне; энергетический баланс клеток восстанавливается. Энергетическое обеспечение срочной адаптации оказывается достигнутым. Данный механизм энергообеспечения срочной адаптации достаточно хорошо известен.

Главный момент схемы, который делает возможным понимание не только срочной, но и долговременной адаптации, состоит в том, что тот же самый параметр РФ приводит в действие другой, более сложный контур регуляции: опосредованно через некоторое промежуточное звено, обозначенное на схеме как «фактор-регулятор», он контролирует активность генетического аппарата клетки — определяет скорость синтеза нуклеиновых кислот и белков. Иными словами, при нагрузке увеличение функции снижает концентрацию АТФ, величина РФ возрастает и этот сдвиг через некоторые промежуточные звенья регуляции активирует синтез нуклеиновых кислот и белков, т. е. приводит к росту структур сердечной мышцы. Снижение функции ведет к противоположному результату.

Реальность данного контура регулирования обоснована сравнительно недавно и опирается на следующие факты.

1. Значительное увеличение функции сердца закономерно сопровождается снижением концентрации АТФ и в еще большей мере — КФ. Вслед за этим сдвигом развиваются увеличение скорости синтеза нуклеиновых кислот и белков в миокарде и рост массы сердца — его гипертрофия [Меерсон, 1968; Fizel, Fizelova, 1971].

2. Значительная гиперфункция сердца, вызванная сужением аорты, обычно приводит к снижению концентрации АТФ и КФ и, далее, к большей активации синтеза нуклеиновых кислот и белков. Однако, если произвести сужение аорты у адаптированных к гипоксии или физическим нагрузкам животных, то снижение концентрации богатых энергией фосфорных соединений не происходит, так как мощность системы ресинтеза АТФ в клетках сердечной мышцы у таких животных увеличена. В результате у адаптированных животных в первые сутки после начала гиперфункции не возникает активации синтеза нуклеиновых кислот и белков (рис. 2); это означает, что когда нет сигнала, активирующего генетический аппарат в виде дефицита энергии, нет и самой активации генетического аппарата [Meerson, 1971].

3. Активация генетического аппарата, проявляющаяся увеличением синтеза нуклеиновых кислот и белков и значительной гипертрофией сердца, может быть вызвана без какого-либо увеличения нагрузки на этот орган — любым воздействием, которое снижает концентрацию богатых энергией фосфорных соединений в миокарде. Такой результат получен, в частности, умеренным сужением коронарных артерий [Gudbjarnason, 1971] и синтетическим аналогом норадреналина — изопротеренолом, который разобщает окисление и фосфорилирование [Wood et al., 1971], холодом, также действующим через симпатно-адреналовую систему [Warbanow, 1970], а также развивается как следствие неполноценности сарколеммальной мембраны и увеличенного притока в клетки кальция, что в конечном счете тоже связано со снижением концентрации КФ и АТФ [Lindenmayer et al., 1969; Schwartz, 1971].

4. В культуре миобластов снижение напряжения кислорода, сопровождающееся, как известно, уменьшением содержания АТФ и КФ, закономерно влечет за собой увеличение степени ацетилирования гистонов и скорости синтеза нуклеиновых кислот и белков.

5. Увеличение содержания АТФ и КФ закономерно влечет за собой снижение скорости синтеза нуклеиновых кислот и белков в клетках сердечной мышцы. Этот эффект воспроизводится посредством гипоксии в культуре миобластов [Clo et al., 1976] и также закономерно развивается в целом организме после включения парасимпатической иннервации. В последнем случае нарушение утилизации АТФ и увеличение ее концентрации в миокарде закономерно сопровождаются снижением скорости синтеза РНК и белков и уменьшением массы сердца [Чернышова, Погосова, 1969; Чернышова, Стойда, 1969].

Эти факты однозначно свидетельствуют, что содержание богатых энергией фосфорных соединений регулирует не только их синтез, но и активность генетического аппарата клетки, т. е. образование клеточных структур.

Существенно, что такая конструкция связи между функцией и генетическим аппаратом — конструкция ключевого звена

долговременной адаптации — не является оригинальной принадлежностью сердца. Роль дефицита энергии в активации генетического аппарата показана в клетках самых различных органов: в скелетных мышцах [Karlson, Saltin, 1970], в нейронах [Hogewitz, Larrabee, 1958], в клетках почки [Hubner, 1967] и т. д.

Одно из наиболее ярких проявлений этого механизма было описано несколько лет назад для классического объекта цитогенетики, а именно для клеток слюнной железы дрозофилы, где активация синтеза РНК на матрицах ДНК определяется визуально в виде так называемых пучков. Оказалось, что возникновение под влиянием олигомицина дефицита АТФ в таких клетках закономерно влечет за собой появление пучков, т. е. очевидную активацию генетического аппарата клетки [Leenders, Beckers, 1972].

Эти факты однозначно свидетельствуют, что энергетический баланс клетки через концентрацию богатых энергией фосфорных соединений регулирует не только синтез АТФ, но и активацию генетического аппарата клетки, т. е. образование клеточных структур. В соответствии с общим принципом жесткой структурной организации регуляторных механизмов организма и каждой его клетки уже на раннем этапе изучения проблемы представлялось вероятным, что отношение АТФ и продуктов ее распада регулирует активность генетического аппарата не само по себе, а через определенный метаболит-регулятор. Поэтому в 1973 г. мы ввели понятие о «метаболите-регуляторе» и выдвинули предположение, что этот молекулярный сигнал, отражающий уровень функции, снимает физиологическую репрессию структурных генов в хромосомах клеточного ядра и таким образом активирует транскрипцию информационной, а затем рибосомной РНК и, как следствие, трансляцию белков [Меерсон, 1973; Meerson et al., 1974]. Уже было отмечено, что в ответ на увеличение функции раньше всего и в наибольшей степени происходят биосинтез и накопление короткоживущих мембранных белков. Этот факт привел нас к мысли, что транскрипторы, кодирующие синтез именно этих ключевых белков клетки, за счет наибольшего сродства к метаболиту-регулятору или иных особенностей своей конструкции оказываются доступными для РНК-полимеразы при меньших концентрациях метаболита-регулятора, т. е. при меньших нагрузках их на органы и системы. В результате при повторных умеренных нагрузках развивается детально описываемое в дальнейшем избирательное увеличение массы и мощности структур, ответственных за управление, ионный транспорт, энергообеспечение, и, как следствие, увеличение функциональной мощности органов и систем, составляющее базу адаптации. На этой гипотезе основана разбираемая в специальной монографии математическая модель адаптации, которая в ответ на различные задаваемые «нагрузки» удовлетворительно воспроизводит динамику и итоговое соотношение структур при адаптации и деадаптации организма [Меерсон, 1978].

Вопрос о физической сущности метаболита-регулятора и о том, реально ли существование этого гипотетического метаболита, стал предметом многосторонних исследований.

Одна из возможностей состояла в том, что роль такого метаболита-регулятора может играть цАМФ. Основанием для такого предположения послужил следующий факт: у микробов состояние энергетического голода, вызванное недостатком в среде глюкозы, закономерно сопровождается увеличением содержания цАМФ, которая индуцирует адаптивный синтез ферментов, необходимых для утилизации других субстратов [Makman, Sutherland, 1965], выступая, таким образом, в роли сигнала, включающего процесс адаптации к голоду.

У высших животных, и в частности у млекопитающих, цАМФ также является мощным индуктором, способным активировать в клетках процесс транскрипции [Hechter et al., 1967] и таким путем увеличивать синтез нуклеиновых кислот и белков. Нордреналин и особенно его аналог изопротеренол, специфически активирующие аденилциклазу, а тем самым синтез цАМФ в условиях целого организма, закономерно вызывают активацию транскрипции и увеличение концентрации РНК в сердечной мышце с последующим развитием гипертрофии сердца. Все другие факторы, вызывающие гипертрофию сердца (холод, физические нагрузки, гипоксия), активируют адренергическую регуляцию сердца и, следовательно, также могут увеличивать образование цАМФ и через этот метаболит-регулятор активировать транскрипцию.

Данные о роли цАМФ в возникновении активации синтеза нуклеиновых кислот и белков при гипертрофии были получены в последние годы. Так, Лима и сотрудники [Limas et al., 1973, 1974] установили, что непосредственно после начала гиперфункции сердца, вызванной сужением аорты, в миокарде стимулируется синтез простагландинов, которые, в свою очередь, активируют аденилциклазу; как следствие в миокардиальных клетках возрастает концентрация цАМФ. В дальнейшем было показано, что при действии на сердце гипоксии возникающий дефицит АТФ, так же как при гиперфункции, влечет за собой накопление цАМФ. Был установлен также другой важный факт: оказалось, что цАМФ активирует РНК-полимеразу и синтез РНК в ядрах клеток сердечной мышцы.

Эти важные данные не исключали возможности, что содержание АТФ и КФ регулирует активность генетического аппарата не только через цАМФ, но и через другие метаболиты. Так, например, в результате исследований на клеточных культурах стало возможным предположить, что существенную роль в регулировании активности генетического аппарата может играть ион магния. Этот ион представляет собой необходимый кофактор транскрипции и трансляции; в клетках он находится в комплексе с АТФ. Показано, что при распаде АТФ и уменьшении ее концентрации освобождение ионов магния приводит к активации ге-

нетического аппарата клеток, росту клеточных структур и увеличению интенсивности пролиферации фибробластов в культуре; связывание ионов магния избытком АТФ приводит к противоположному результату. В связи с этим не исключено, что отношение $[АДФ] \cdot [F_n] / [АТФ]$ управляет активностью генетического аппарата в клетке через ион магния [Rubin, 1975].

Другое наблюдение последних лет состоит в том, что дефицит АТФ в миокарде закономерно влечет за собой увеличение активности орнитин-декарбоксилазы, являющейся ключевым ферментом в системе синтеза алифатических аминов [Antony, Weihe, 1977] — спермина и спермидина. Эти вещества активизируют синтез РНК и белка в миокардиальных клетках [Caldarera et al., 1974].

Наиболее интересная работа, прямо подтверждающая наше первоначальное представление о том, что в реализации взаимосвязи между функцией и генетическим аппаратом решающую роль играет определенный внутриклеточный метаболит-регулятор, была опубликована недавно [Hammond et al., 1979]. Эти исследователи воспроизвели у собак компенсаторную гиперфункцию сердца посредством сужения аорты или компенсаторную гиперфункцию почки посредством удаления другой почки. Через 1—2 суток после этого в аварийной стадии гиперфункции, когда дефицит АТФ и концентрация постулированного нами метаболита должны быть наибольшими, из органов готовили водные экстракты, освобожденные от клеточных структур. Следующий этап эксперимента состоял в том, что указанные экстракты вводили в перфузионный ток изолированного сердца другой собаки, которое функционировало в изотоническом режиме, т. е. с постоянной минимальной нагрузкой. До начала введения экстрактов и через различные сроки после этого из миокарда изолированного сердца извлекали РНК и исследовали ее способность активировать синтез белка во внеклеточной системе, содержащей лизат ретикулоцитов кролика. Данная система включает в себе все компоненты, необходимые для биосинтеза белка, за исключением информационной РНК, и соответственно активация биосинтеза, возникавшая в ответ на добавление проб РНК миокарда, была количественным критерием содержания в миокарде информационной РНК. Выяснилось, что экстракты из сердец и почек, осуществлявших компенсаторную гиперфункцию, увеличивали способность РНК изолированного сердца активировать синтез белка в значительно большей степени, чем экстракты из контрольных органов. Иными словами, при компенсаторной гиперфункции органов в клетках их закономерно увеличивалось содержание органонеспецифического метаболита, активирующего синтез информационной РНК, т. е. процесс транскрипирования структурных генов.

Далее выяснилось, что включение в систему перфузии изолированного сердца собак-доноров с суженной аортой или единственной почкой не воспроизводит эффекта экстрактов — не уве-

личивает способность РНК изолированного сердца активировать биосинтез белка. Таким образом, метаболит-регулятор, активирующий транскрипцию в клетках интенсивно функционирующих органов, обычно не выходит в кровь, а в соответствии с первоначальной гипотезой функционирует как звено внутриклеточной регуляции. Наконец, исследователи установили, что экстракты из почки и сердца утрачивают свою способность активировать транскрипцию после обработки в течение часа температурой 60° С. Это означает, что активирующий эффект экстрактов не зависит от присутствия в них РНК, нуклеотидов, аминокислот, а наиболее вероятными «кандидатами» в метаболиты-регуляторы являются термолabile белки или полипептиды.

Очевидно, представления о конструкции регуляторного механизма, через который функция клетки влияет на активность генетического аппарата, находятся в стадии становления. В настоящее время несомненно, что это влияние реализуется через энергетический баланс клетки, т. е. в конечном счете через содержание АТФ и продуктов ее распада. Следующее звено — метаболит-регулятор, непосредственно влияющий на активность генетического аппарата, составляет пока объект исследования и предположений, которые постепенно становятся все более конкретными. Несомненно, что действие такого метаболита реализуется через сложную систему регуляторных белков клеточного ядра. В плане нашего изложения существенно, что *через рассматриваемую взаимосвязь $G \rightleftharpoons F$ функция клетки детерминирует образование необходимых структур и, таким образом, эта взаимосвязь является необходимым звеном структурного обеспечения физиологических функций вообще и звеном формирования структурного базиса адаптации в частности.*

Соотношение клеточных структур — параметр, определяющий функциональные возможности системы, ответственной за адаптацию

Представление о том, что уровень функции регулирует активность генетического аппарата через энергетический баланс клетки и концентрацию богатых энергией фосфорных соединений, само по себе объясняет лишь явления гипертрофии органов при длительной нагрузке и атрофии при бездействии. Между тем в процессе адаптации значительное изменение мощности функциональных систем нередко сопряжено с небольшими изменениями их массы. Поэтому нет оснований думать, что расширение звена, лимитирующего функцию и увеличение мощности систем, ответственных за адаптацию, может быть достигнуто простым увеличением массы органов.

Для понимания реального механизма, обеспечивающего расширение лимитирующего звена, следует иметь в виду, что фактические последствия изменения нагрузки на орган и величины РФ в его клетках не исчерпываются простой активацией генети-

ческого аппарата и увеличением массы органа. Оказалось, что в зависимости от величины дополнительной нагрузки в различной степени меняются скорость синтеза определенных структурных белков и соотношение клеточных структур. Так, при изучении сердца нами установлено, что в зависимости от величины нагрузки на орган развиваются три варианта его долговременной адаптации, различающиеся по соотношению клеточных структур.

I. При периодических нагрузках нарастающей интенсивности, т. е. при естественной или спортивной тренировке, развивается умеренная гипертрофия сердца, сопровождающаяся, как уже указано, увеличением: мощности адренергической иннервации; соотношения коронарные капилляры — мышечные волокна; концентрации миоглобина и активности ферментов, ответственных за транспорт субстратов к митохондриям; соотношения тяжелых H-цепей и легких L-цепей в головках миозина миофибрилл и АТФазной активности миозина. Одновременно в клетках происходит увеличение содержания мембранных структур саркоплазматического ретикулула, развиваются физиологические изменения, свидетельствующие об увеличении мощности механизмов, ответственных за транспорт ионов кальция и расслабление сердечной мышцы. Вследствие такого преимущественного увеличения мощности систем, ответственных за управление, ионный транспорт, энергообеспечение и утилизацию энергии, максимальная скорость и амплитуда сокращения сердечной мышцы адаптированных животных увеличивается, скорость расслабления возрастает еще в большей мере [Меерсон, Капелько, Пфайфер, 1976]; эффективность использования кислорода также повышается. В итоге максимальное количество внешней работы, которую может генерировать единица массы миокарда, и максимальная работа сердца в целом при сформировавшейся адаптации значительно возрастают [Меерсон, 1975; Heiss et al., 1975].

II. При пороках сердца, гипертонии и других заболеваниях кровообращения нагрузка на сердце оказывается непрерывной, соответственно возникает непрерывная компенсаторная гиперфункция сердца (КГС). Вариант этого процесса, вызываемый возросшим сопротивлением изгнанию крови в аорту, влечет за собой большое увеличение активности генетического аппарата миокардиальных клеток и выраженную гиперфункцию сердца — увеличение его массы в 1,5—3 раза [Меерсон, 1975].

Эта гипертрофия является несбалансированной формой роста, в итоге которого масса и функциональные возможности структур, ответственных за нервную регуляцию, ионный транспорт, энергообеспечение, увеличиваются в меньшей мере, чем масса органа. В результате развивается комплекс изменений, которые противоположны описанным только что изменениям при адаптации сердца и подробно рассматриваются в гл. III. Возникающее при этом снижение функциональных возможностей миокардиальной ткани долгое время компенсируется увеличением ее массы, но затем может стать причиной недостаточности сердца. Такого рода чрез-

мерно напряженная адаптация, характерная для КГС, была обозначена как переадаптация.

III. При длительной гипокинезии и снижении нагрузки на сердце скорость синтеза белка в миокарде и масса желудочков сердца уменьшается [Прохазка и др., 1973; Федоров, 1975]. Этот атрофический процесс характеризуется преимущественным уменьшением массы и мощности структур, ответственных за нервную регуляцию [Крупина и др., 1971], энергообеспечение [Коваленко, 1975; Макаров, 1974], ионный транспорт и т. д. В итоге соотношение структур в миокарде и его функциональные возможности в миокардиальной ткани оказываются измененными так же, как при КГС. Поскольку масса этой ткани уменьшена, функциональные возможности сердца всегда снижены; это состояние обозначено как деадаптация сердца.

Сопоставление этих состояний, которые, по-видимому, свойственны не только сердцу, но также другим органам и системам, приводит к представлению, что один и тот же внутриклеточный регуляторный механизм — взаимосвязь $G \rightleftharpoons F$ в зависимости от величины нагрузки, определяемой требованиями целого организма, — обеспечивает формирование трех состояний системы, а именно: адаптации в собственном смысле этого термина, деадаптации и переадаптации. Различие между этими состояниями определяется соотношением структур в клетках. Целесообразно оценить справедливость этого представления путем прямого анализа соотношения ультраструктур миокардиальной клетки и основных параметров сократительной функции сердца или адаптации, вызванной тренировкой животных.

Эмпирический опыт практики и экспериментальные данные однозначно свидетельствуют, что сравнительно небольшое увеличение массы сердца при адаптации к физическим нагрузкам влечет за собой большой рост максимального минутного объема и внешней работы, которую может выполнять сердце. Вполне аналогичным образом сравнительно небольшое, иногда трудно определимое уменьшение массы сердца при гипокинезии сопровождается выраженным снижением функциональных возможностей органа. Иными словами, громадные преимущества, которыми обладает адаптированное сердце, и функциональную несостоятельность деадаптированного органа нельзя объяснить простым изменением массы миокарда. В такой же мере этот результат адаптации не может быть объяснен действием экстракардиальных регуляторных факторов, так как он ярко выявляется на изолированном сердце и папиллярных мышцах в условиях, когда миокард не зависит от регуляторных факторов целого организма. Таким образом, главный вопрос долговременной адаптации сердца — механизм увеличения функциональных возможностей тренированного сердца и несостоятельности детренированного сердца — до последнего времени оставался открытым.

В развиваемой гипотезе подразумевается, что при длительном увеличении нагрузки на сердце реализация связи между генети-

Таблица 2. Влияние адаптации к физическим нагрузкам на сокращение тонких полосок из папиллярной мышцы при малой (0,2 г/мм²) и большой нагрузках

Показатель	Контроль (n=11)	Адаптация (n=8)	p
Амплитуда сокращения при малой нагрузке, % от исходной длины	6,9±1,4	13,8±2,3	<0,05
Скорость укорочения при малой нагрузке, мыш. ед. дл./сек	1,1±0,17	2,1±0,32	<0,02
Величина максимальной нагрузки, г/мм ²	3,8±0,27	3,2±0,36	>0,1

ческим аппаратом и функцией приводит к избирательному увеличению биосинтеза и массы ключевых структур, лимитирующих функцию миокардиальной клетки, т. е. мембранных структур, ответственных за ионный транспорт, обеспечивающих утилизацию АТФ в миофибриллах и ее ресинтез в митохондриях. В результате функциональные возможности сердца значительно возрастают при небольшом увеличении его массы. Длительное снижение нагрузки на сердце в условиях гипокинезии влечет за собой избирательное снижение биосинтеза и атрофии тех же самых ключевых структур; функциональные возможности органа снижаются опять-таки при небольшом изменении его массы.

Это положение представляется достаточно важным, чтобы проиллюстрировать его с помощью конкретных данных о соотношении ультраструктур и сократительной функции сердца при адаптации к физическим нагрузкам. Эксперименты выполняли на крысах-самцах линии Вистар. Функция папиллярной мышцы исследована по методу Зонненблика [Sonnenblick, 1962]. Объем структур миоцитов измерен путем электронно-микроскопического стерилитического исследования. Этот метод позволяет количественно оценить не только объем митохондрий и миофибрилл, но также объем мембранных систем сарколеммы и саркоплазматического ретикулула, ответственных за транспорт Ca^{2+} .

Для получения адаптации животных ежедневно на протяжении 2 месяцев заставляли плавать в течение часа при температуре воды 32° С. В табл. 2 представлены данные по сократительной функции папиллярных мышц контрольных и адаптированных к плаванию крыс. Из табл. 2 видно, что максимальная скорость и амплитуда изотонического укорочения сердечной мышцы у адаптированных животных вдвое выше, чем в контроле. Достижения адаптации при этих высокоамплитудных быстрых сокращениях реализуются весьма убедительно. Такой результат хорошо согласуется с фактом, что в процессе адаптации к физическим нагрузкам доказано значительное увеличение АТФазной активности миозина за счет увеличения содержания в головках миозина носителей этой активности — короткоживущих Н-цепей.

Рис. 3. Влияние адаптации к физическим нагрузкам на отношение скорости расслабления к амплитуде сокращения полосок из папиллярной мышцы крыс

I — контроль; II — адаптация. По оси абсцисс — частота стимуляций в 1 мин; по оси ординат — индекс расслабления, сек⁻¹

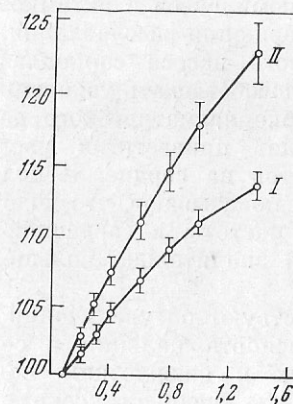
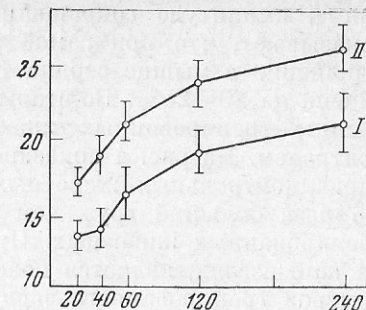
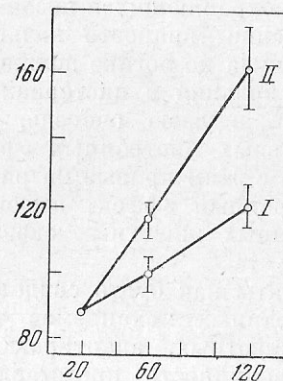


Рис. 4. Влияние адаптации к физической нагрузке на растяжимость полосок из папиллярной мышцы крыс

I — контроль; II — адаптация. По оси абсцисс — нагрузка покоя, г/мм²; по оси ординат — увеличение исходной длины мышцы, %

Рис. 5. Влияние адаптации к физической нагрузке на инотропный эффект увеличения частоты сокращений полосок из папиллярной мышцы крыс

I — контроль; II — адаптация. По оси абсцисс — частота сокращений в 1 мин; по оси ординат — инотропный эффект, %



В плане нашего изложения существенно, что такое увеличение основных параметров сокращения, очевидно, предполагает увеличение количества кальция, вошедшего в саркоплазму и взаимодействующего с миофибриллами. Это означает, что длительное устойчивое функционирование в режиме быстрых высокоамплитудных сокращений может осуществляться только при условии интенсивной работы механизмов, ответственных за удаление кальция и процесс расслабления.

В дальнейших экспериментах были получены данные, которые свидетельствуют, что процесс расслабления в тренированном сердце активирован. Так, во-первых, скорость расслабления сердечной мышцы тренированных животных увеличена в большей мере, чем амплитуда сокращения. В результате возникло увеличение индекса расслабления, т. е. отношение скорости расслабле-

ния к амплитуде сокращения увеличилось. Кривые на рис. 3 показывают, что при самой различной частоте сокращений это отношение в мышце сердца тренированных животных было увеличено на 20—25%. Во-вторых, растяжимость полосок сердечной мышцы тренированных животных увеличена по сравнению с контролем. На рис. 4 показано, что для растяжения полосок миокарда контрольных животных на 10% необходимо применить в 1,5 раза больший груз, чем для растяжения сердечной мышцы тренированных животных. Причиной повышенной растяжимости, на наш взгляд, является более полное удаление кальция из саркомеров тренированного сердца — уменьшение в них количества остаточных кальций-тропониновых комплексов и актомиозиновых мостиков, сохраняющихся после завершения расслабления.

Увеличение мощности кальциевого насоса саркоплазматического ретикула по логике должно способствовать ускоренному накоплению кальция в цистернах саркоплазматического ретикула, а это, в свою очередь, может привести к увеличению положительных инотропных эффектов на сердце. В полном соответствии с этим кривые на рис. 5 показывают, что положительный инотропный эффект высокой частоты в сердечной мышце тренированных животных оказался значительно больше, чем в контроле.

Эти факты как будто свидетельствуют об увеличении мощности мембранных механизмов транспорта кальция в сердечной мышце животных, адаптированных к физическим нагрузкам, а вся совокупность представленных физиологических данных приводит к мысли, что избирательное увеличение мощности этих механизмов может играть важную роль в увеличении функциональных возможностей тренированного сердца.

Очевидно, что дискуссионное умозаключение следует проверить путем прямого измерения объема структур сарколеммы, саркоплазматического ретикула, а также митохондрий и миофибрилл у адаптированных и деадаптированных животных. Это было сделано доктором Г. Гуски в рамках совместного исследования, выполненного нашей лабораторией и лабораторией морфометрии университета им. В. Гумбольдта в Берлине.

Основной результат исследований сводится к двум положениям. Во-первых, масса сердца в целом, а также объем митохондрий и миофибрилл в расчете на единицу массы миокарда при использованных нами режимах адаптации достоверно не изменились. Оказались уменьшенными лишь размеры каждой из митохондрий, и, естественно, количество таких более мелких митохондрий на единицу площади среза возросло на 30%, а поверхность митохондриальных мембран на единицу объема тканей увеличилась на 28%. Во-вторых, объем и поверхность мембранных структур сарколеммы и саркоплазматического ретикула изменились весьма существенно.

Из табл. 3 следует, что у животных, адаптированных к физическим нагрузкам, поверхность продольных канальцев саркоплаз-

Таблица 3. Соотношение структур в миокардиальной клетке при деадаптации сердца

Показатель, на единицу объема ткани	Контроль	Плавание	p
Объем митохондрий	0,314±0,011	0,361±0,038	
Количество митохондрий *	0,670±0,041	0,872±0,088	<0,05
Поверхность митохондриальных внешних мембран	2,043±0,125	2,616±0,055	<0,01
Поверхность продольных канальцев	1,787±0,037	2,636±0,362	<0,05
Объем аппарата Гольджи	0,00105±0,00016	0,00296±0,0009	<0,005

Примечание. В каждой группе было три животных; проанализировано по 72 микрофотографии.

* На единицу площади среза.

матического ретикула увеличена на 50%. Одновременно в процессе адаптации к физическим нагрузкам почти в 3 раза увеличивается объем аппарата Гольджи, где по современным представлениям происходят процессы формирования клеточных мембран, и в частности мембран саркоплазматического ретикула. Это может свидетельствовать о значительной активации образования мембранных структур миоцитов при адаптации сердца к физическим нагрузкам.

Мембраны продольных канальцев саркоплазматического ретикула и сарколеммы по принятому в настоящее время представлению являются местом локализации Са-активируемой Mg-зависимой АТФазы и играют решающую роль в реализации расслабления путем удаления кальция из саркоплазмы и миофибрилл, а в реализации сокращения путем транспорта кальция в пункты, откуда он выходит при возбуждении. Таким образом, результаты электронно-стереологических и физиологических исследований совпадают и дают основание для вывода, что преимущественное увеличение массы и мощности мембранных систем транспорта кальция играет важную роль в увеличении функциональных возможностей сердца при адаптации к физическим нагрузкам.

Оценивая это положение, надо иметь в виду, что преимущественное накопление мембранных структур, ответственных за транспорт кальция, является лишь одним из проявлений принципа избирательного увеличения биосинтеза и накопления ключевых структур, на котором основана адаптация сердца. В настоящее время доказано, что при адаптации умеренная гипертрофия сердца сочетается с увеличением активности аденилциклазной системы и повышением количества адренергических волокон на единицу массы миокарда. В результате адренореактивность сердца — возможность срочной мобилизации его функции — увеличена.

Одновременно наблюдается увеличение количества Н-цепей, являющихся носителями АТФазной активности в головках миомина; АТФазная активность возрастает, а как результат возрастают скорость и амплитуда сокращения сердечной мышцы. Увеличивается, как было показано, мощность саркоплазматического ретикулума и, как следствие, скорость и глубина диастолического расслабления сердца.

Установлено, что параллельно с отмеченными сдвигами в миокарде возрастает количество коронарных капилляров, увеличивается концентрация миоглобина и активность ферментов, ответственных за транспорт субстратов к митохондриям. Это повышение мощности системы энергообеспечения закономерно влечет за собой увеличение резистентности сердца к утомлению и гипоксемии.

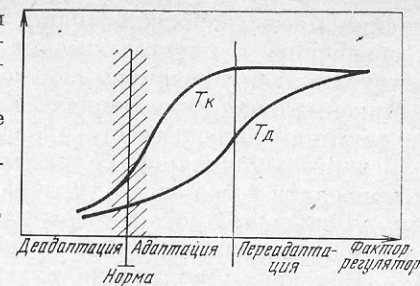
Таким образом, в процессе адаптации сердца организм идет отнюдь не по пути глобального роста миокарда, а по более экономному пути преимущественного или избирательного увеличения массы или мощности ключевых структур, лимитирующих функцию сердца. *Такое избирательное увеличение мощности структур, ответственных за управление, ионный транспорт и энергообеспечение, не является оригинальной особенностью сердца. Этот процесс закономерно реализуется во всех органах функциональных систем, ответственных за долговременную адаптацию при действии на организм самых различных факторов внешней среды. Именно за счет этого фундаментального, реализуемого на генетическом уровне механизма организм в процессе приспособления к окружающей среде увеличивает функциональную мощность своих систем без значительного изменения их массы. По существу, это означает, что соотношение структур является главной внутренней характеристикой адаптирующейся системы, предопределяющей ее «целевой параметр» — предельно достижимую работу.*

Это наше положение и развиваемая Г. П. Георгиевым [1970] концепция о строении транскриптов высших животных привели нас к предположению, что изменение соотношения клеточных структур при адаптации, переадаптации и деадаптации определяется тем, что транскрипты, кодирующие короткоживущие и длительноживущие белки, количественно отличаются друг от друга по строению своего регуляторного отдела. Это, в свою очередь, приводит к различной включенности транскриптов, кодирующих коротко- и длительноживущие белки при равной величине РФ и зависимо от РФ фактора-регулятора.

Различие выражается в том, что при равной величине РФ и фактора-регулятора включенность транскриптов, кодирующих короткоживущие белки, больше, чем транскриптов, кодирующих длительноживущие белки. В соответствии с теорией, развитой Жабоком и Моно для генома бактериальной клетки, зависимость включенности оперона от концентрации метаболита-регулятора имеет вид монотонно возрастающей функции с перегибом

Рис. 6. Зависимость включенности транскриптов генетического аппарата в клетке от нагрузки и фактора-регулятора

T_k , T_d — транскрипты, кодирующие коротко- и длительноживущие белки. По оси абсцисс — РФ-зависимый фактор-регулятор; по оси ординат — степень включенности, отн. ед.



и последующим плато насыщения. При условии, что иное строение системы репрессоров и дерепрессоров у млекопитающих в принципе не меняет этой зависимости, наше основное предположение может быть схематически представлено кривыми на рис. 6, где дано сопоставление зависимости включенности транскриптов, кодирующих коротко- и длительноживущие белки, от концентрации фактора-регулятора.

Кривые показывают, что в нормальных условиях, когда нагрузка на орган, величина РФ и, как следствие, количество фактора-регулятора невелики, включенность транскрипта, кодирующего короткоживущие белки, больше, чем транскрипта, кодирующего длительноживущие белки. При увеличении нагрузки в физиологических пределах, т. е. при адаптации, количество фактора-регулятора и различие во включенности обоих транскриптов возрастают. При чрезмерном увеличении нагрузки, т. е. при КГС, количество РФ-зависимого фактора-регулятора возрастает еще больше и перестает лимитировать включенность этих транскриптов. При этом включенность всех транскриптов приближается к максимальной, а различие во включенности транскриптов, кодирующих коротко- и длительноживущие белки, оказывается минимальным. При значительном снижении нагрузки и РФ, т. е. при гипокинезии и деадаптации сердца, количество фактора-регулятора существенно уменьшено — включенность всех транскриптов и различие включенности транскриптов, кодирующих коротко- и длительноживущие белки, также снижено до минимума.

В свете достаточно обоснованного молекулярной биологией положения, что включенность каждого транскрипта через механизм транскрипции и трансляции предопределяет содержание в клетке кодируемого транскриптом белка, кривые удовлетворительно объясняют изменение соотношений между коротко- и длительноживущими структурами в процессе адаптации — деадаптации сердца.

Действительно, в соответствии с этой гипотезой наблюдаемое при адаптации увеличение включенности всех транскриптов (при увеличении различия включенности транскриптов, кодирующих коротко- и длительноживущие белки) должно привести к некоторому увеличению массы всего сердца и увеличению от-

ношения массы короткоживущих структур к длительноживущим по сравнению с нормой; именно такое положение реально существует в адаптированном сердце.

Максимальная включенность всех транскриптонов и уменьшение различий включенности транскриптонов, кодирующих коротко- и длительноживущие белки, при переадаптации (КГС) должны приводить к большому увеличению массы сердца и значительному уменьшению отношения массы короткоживущих структур к длительноживущим; такое положение реально существует при КГС. Наконец, уменьшение включенности всех транскриптонов и снижение различия включенности транскриптонов, кодирующих коротко- и длительноживущие белки, при деадаптации должно привести к уменьшению массы сердца и уменьшению соотношения коротко- и длительноживущих структур в миокарде, что реально существует при деадаптации, вызванной гипокинезией.

Таким образом, развиваемая гипотеза о ключевом звене долговременной адаптации состоит в том, что нагрузка через РФ и внутриклеточный механизм регуляции определяет: во-первых, общую активность генетического аппарата клетки и тем самым скорость синтеза белка и массу клеток; во-вторых, соотношение включенности транскриптонов, кодирующих коротко- и длительноживущие белки, и тем самым соотношение структур в клетках, органах и системах.

Эта требующая проверки гипотеза подразумевает, что механизм, связывающий уровень функции и активность генетического аппарата, оперирует таким образом, что в ответ на увеличение функции в наибольшей степени возрастает скорость транскрибирования генов, кодирующих короткоживущие белки-ферменты и мембранные белки, которые и являются ключевыми, лимитирующими функцию белками клетки.

Один из возможных путей проверки гипотезы состоит в том, чтобы сопоставить динамику адаптационного накопления различных изотимов определенного фермента, один из которых является менее стабильным и вместе с тем функционально более эффективным в условиях нагрузки. Поскольку субъединицы, образующие различные изотимы фермента, обычно кодируются различными генами, преимущественное накопление такого короткоживущего функционально активного изотима явилось бы существенным аргументом в пользу развиваемой идеи.

Одним из ферментов, который может быть использован в такого рода исследовании, является КФК мышечных клеток, которая представляет собой жизненно важную ферментную систему, ответственную за транспорт богатых энергией фосфатных групп от митохондрий к миофибриллам. Активность КФК резко увеличивается при гиперфункции сердечной [Вялых, 1966] и скелетной мышц [Perry, 1971]. Это увеличение активности закономерно предупреждается введением пурамицина и, следовательно, является результатом увеличения популяции фермента — его избирательного накопления в процессе адаптации к нагрузке.

В животных тканях КФК представлена тремя изотимами: ММ, состоящим из двух полипептидных цепей типа М (мышечный тип); ВВ, состоящим из двух цепей типа В, характерным для эмбриональных тканей и мозга; МВ, состоящим из двух разных субъединиц и присущим только миокарду [Ogunro, Hearse, 1977]. При этом ВВ-изотим, во-первых, синтезируется быстрее [Perry, 1971] и, по-видимому, имеет меньшую продолжительность жизни, чем ММ-изотим [Roberts et al., 1975], а, во-вторых, обладая большим сродством к КФ и АДФ [Dawson, 1970; Szas, Graber, 1978], может более эффективно функционировать в условиях перегрузки сердца, когда содержание богатых энергией соединений в миокарде снижено [Меерсон, Вялых, 1960]. На основе этих данных мы вместе с М. П. Явич изучили динамику активности и изотимного спектра креатинкиназы миокарда в процессе адаптации сердца к непрерывной нагрузке, т. е. при КГС, вызванной стабильным сужением аорты.

Такого рода процессы компенсаторной гиперфункции органов при необратимом увеличении падающей на них нагрузки интересны тем, что в ходе их развития в быстром темпе сменяют друг друга те три состояния, которые могут стационарно существовать в органах, а именно: начальная стадия, для которой характерно преимущественное накопление ключевых структур, лимитирующих функцию клетки; стадия, когда соотношение структур возвращается к исходной норме; наконец, итоговая стадия переадаптации, когда стабильные структуры преобладают над ферментными и мембранными структурами, лимитирующими функцию клетки. Это означает, что, измеряя активность КФК и соотношение изотимов этого фермента в ходе компенсаторной гиперфункции органа, мы действительно можем оценить справедливость представления о роли соотношения активности коротко- и длительноживущих белков в механизме адаптации.

Опыты были поставлены на белых крысах-самцах. Использовали две группы животных: молодые крысы, в возрасте 3—4 месяцев, весом 180—200 г; крысы в возрасте 9—10 месяцев весом около 400 г. КГС создавали путем коарктации брюшной аорты по ранее описанной методике [Коган, 1961]. Животные с КГС были представлены двумя группами: I — ранняя стадия гиперфункции — через 1, 2, 3, 5, 7 и 9 суток после создания коарктации аорты; II — поздняя стадия гиперфункции (6—7 месяцев после коарктации аорты). В качестве контроля к этим группам служили крысы соответствующего возраста и веса.

Для разделения изотимов КФК использовали с некоторыми модификациями новый метод, предложенный Огунро [Ogunro, Hearse, 1977].

Гелем для электрофореза служила агароза — 1,2%-ный раствор, приготовленный на медиал-вероналовом буфере pH 8,6, содержащем 5 мМ ЭДТА. Стеклопластиковую пластинку размером 8×8 см равномерно заливали 10 мл раствора агарозы и в желобки микрошприцем по 10 мкл наносили тканевые экстракты. Экстракты сердечной мышцы предварительно разводили в 3—

4 раза раствором 0,25 М сахарозы. Электрофорез проводили в аппарате фирмы Шендона (Англия) с охлаждающей плитой при 120 В и 25—30 мА на гель в течение 55 мин при 12° С.

Разделение изозимов КФК основано на различиях в величине их заряда. ВВ-изоим — наиболее быстродвигающаяся фракция, мигрирует в область альбумина. Тип ММ — медленнодвигающаяся фракция, мигрирует к катоду в область γ -глобулина; при щелочном pH остается на старте. Гибридный МВ-изоим перемещается к аноду и занимает промежуточную позицию между типами ММ и ВВ; локализован вблизи α_2 -глобулина [Goto, 1974].

После проведения электрофореза мы покрывали энзимный гель субстратом. Инкубацию проводили при 37° С в течение часа. За этот период субстрат диффундирует в гель, и в результате ферментативных превращений НАД-Ф восстанавливается в НАДФ-Н, который флуоресцирует в ультрафиолетовом свете при 350 нм. Следовательно, в местах локализации изозимов КФК в ультрафиолетовом свете можно увидеть светящиеся пятна НАДФ-Н. Для того чтобы быть уверенным в том, что эта флуоресценция специфична и не обусловлена случайными примесями, нами были поставлены контрольные опыты. В них субстратный гель содержал всю описанную выше реакционную смесь, но был лишен КФ. В этих случаях флуоресценции не наблюдалось.

О соотношении изозимов в сердечной мышце мы судили по интенсивности флуоресценции полученных пятен. Для этого флуоресцирующие области геля вырезали, заливали 3 мл 0,100 М трис-НСl pH 7,0, встряхивали в течение 10 мин и центрифугировали при низкой скорости. Фрагменты геля отбрасывали, а элюированный трисом НАДФ-Н измеряли на флуориметре при возбуждении при 350 нм и эмиссии при 450 нм. Нефлуоресцирующие области геля были подвергнуты такой же обработке и их значения вычитали из полученных измерений.

Тотальную активность КФК определяли в гомогенате, используя готовый активированный набор Calbiochem CPK reagent, и выражали в МЕ на 100 мг сырой массы ткани и на все сердце.

Результаты определения суммарной активности КФК в гомогенатах сердца представлены в табл. 4 и на рис. 7. Активность КФК в миокарде контрольных животных составляет 1100 МЕ на 1 г сырой массы и возрастает уже на 2-е сутки после начала КГС. Максимальное увеличение активности КФК развивается на 3—5-е сутки после начала КГС и достигает 50—40% на единицу массы органа. Тотальная активность КФК, рассчитанная на все сердце, повышается в этот период на 63—42%.

В дальнейшем активность КФК на единицу массы снижается до нормы, а на все сердце — остается незначительно увеличенной еще на 9-е сутки КГС; через 6 месяцев после начала КГС активность КФК в расчете на единицу массы миокарда по сравнению с животными того же возраста снижается на 15%, а в расчете на все гипертрофированное сердце увеличено на 25%.

Электрофореграмма изозимов КФК на агарозе представлена на рис. 8. Из этого рисунка видно, что в миокарде контрольных крыс содержатся три изозима КФК (ММ, МВ и ВВ). В соответствии с

Таблица 4. Активность КФК и соотношение ее изозимов в сердце крысы

Группа животных	Масса сердца, г	Суммарная активность КФК		Соотношение изозимов, %		
		МЕ/г сырой массы	МЕ/сердце	ММ	МВ	ВВ
I группа (возраст 3–4 месяца)						
Контроль	650±15	1100±80	715±50	65	30	5
КГС, 1 сутки	670±20	1170±80	784±45	65	31	4
КГС, 2 суток	710±30	1320±90 *	937±50 *	64	31	5
КГС, 3 суток	750±20	1560±90 *	1170±60 *	45	40	15
КГС, 5 суток	800±30 *	1276±80	1020±61 *	50	38	12
КГС, 7 суток	840±32 *	1155±65 *	970±49 *	62	31	7
КГС, 9 суток	830±25 *	1100±70	913±52	65	31	4
II группа (возраст 9–10 месяцев)						
Контроль	1300±30	1020±80	1326±90	65	31	4
КГС, 6 месяцев	1900±50 *	870±60	1672±100	62	31	7

* p<0,04; <0,05.

* $p < 0,01$; $< 0,05$.

результатом флуориметрического анализа активность ММ-, МВ- и ВВ-изозимов составляет 65—66, 30—31 и 4—5%. Существенно, что флуоресценция на энзимограммах в местах локализации фермента обусловлена редукцией НАД-Ф, так как в пробах, где отсутствовал КФ, флуоресценции не наблюдалось. О количестве фермента судят по его активности, следовательно, можно считать, что полученные нами данные отражают количественное соотношение изозимов в общей популяции белков КФК.

Электрофоретическое разделение экстрактов сердечной мышцы, выполняющей гиперфункцию, было проведено через 1, 2, 3, 5, 7 и 9 суток после начала КГС. Обнаружено, что через 1 и 2 суток после начала гиперфункции популяция креатинкиназных белков в миокарде не претерпевает видимых изменений. Однако на 3—5-е сутки в осуществляющем гиперфункцию сердце наблюдается значительная трансформация изозимного спектра. Активность ВВ-изозима резко возрастает, активность гибридного МВ-изозима увеличивается, а активность ММ-изозима снижается. Кривая изменения активности ВВ-изофермента представлена на рис. 9. Из этого рисунка видно, что, если в норме активность ВВ-изозима колеблется в пределах 4—5%, то на 3-и сутки после начала гиперфункции сердца активность ВВ-изозима в миокарде достигает 15%. На 5-е сутки после коарктации аорты активность этого изозима равняется 12%. На 7-е сутки после создания гиперфункции активность ВВ-изозима снижается и составляет 7%, а через 9 суток гипертрофии она не отличается от контроля.

Через 6 месяцев после начала гиперфункции суммарная активность КФК в расчете на единицу массы сердца оказалась сниженной подобно тому, как это происходит с другими ключевы-

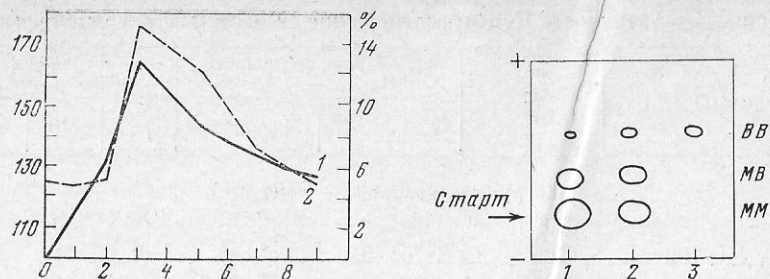


Рис. 7. Влияние КГС на суммарную активность КФК и относительную активность ВВ-изозима в миокарде

1 — прирост суммарной активности КФК; 2 — активность ВВ-изозима, % (от суммарной активности КФК). По оси абсцисс — время от начала КГС, сутки; по оси ординат — изменения, %

Рис. 8. Распределение изозимов КФК на агарозе (1,2%-ный раствор) при pH 8,6

1 — контрольное сердце; 2 — сердце через 3 суток после начала КГС; 3 — мозг. Экстракты тканей приготовлены на 0,25 М растворе сахарозы с меркаптоэтанолом при 20 000 g в течение 20 мин при 3° С и подвергнуты электрофоретическому анализу

ми ферментами сердца при переадаптации и большой, длительно существующей гипертрофии сердца.

Таким образом, пик активности ВВ-изозима развивается на 3—5-е сутки КГС и совпадает по времени с пиком общей активности КФК. Из табл. 4 и кривых рис. 9 следует, что активность гетеродимера МВ в это время также увеличивается и достигает 39—40%, а активность ММ-изозима, напротив, снижается до 45%, т. е. составляет меньше, чем половину от суммарной активности КФК. При дальнейшем развитии КГС изменения изозимного спектра КФК постепенно нивелируются и к 9-м суткам приближаются к контрольному уровню.

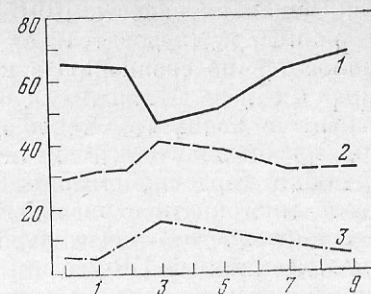
Главный результат эксперимента состоит в том, что в аварийной стадии КГС одновременно с увеличением общей активности КФК происходит существенное изменение ее изозимного спектра в сторону увеличения ВВ-изозима и уменьшения ММ-изозима.

Для понимания этого факта целесообразно рассмотреть три вопроса: в каких клетках сердца реализуются установленные изменения в системе КФК, каков вероятный механизм динамики активности и изменений изозимного спектра КФК, каково биологическое значение этого явления?

В принципе сдвиги активности КФК и ее изозимного спектра могут реализоваться как в мышечных клетках сердца, так и в фибробластах его межучасточной соединительной ткани, где также имеется ВВ-изозимы КФК [Perriard, Erpenberger, 1978]. На наш взгляд, существуют по меньшей мере три обстоятельства, которые позволяют считать, что этот сдвиг изозимного спектра, так же как и общее увеличение активности КФК, реализуется главным образом в мышечных клетках, составляющих сердце.

Рис. 9. Влияние КГС на активность изозимов КФК, в % от суммарной активности фермента

1 — ММ-изозим;
2 — МВ-изозим;
3 — ВВ-изозим.
По оси абсцисс — время от начала КГС, сутки;
по оси ординат — изменения, %



Во-первых, активность КФК в мышечных клетках, по данным, полученным в культуре ткани, более чем в 16 раз выше, чем в фибробластах [Perriard, Erpenberger, 1978], а масса мышечных клеток составляет около 80% массы миокарда [Morkin, Ashoford, 1968]. Это значит, что миоциты были источником основной популяции молекул КФК, которую мы разделяли на изозимы.

Во-вторых, при КГС наблюдается активация синтеза ДНК и митотической активности в клетках межучасточной соединительной ткани миокарда; пик этого процесса достигается на 7-е сутки КГС [Меерсон, Алехина, 1967]. Пик креатинкиназной активности, относительного увеличения В-субъединиц и относительного снижения М-субъединиц реализуется значительно раньше — на 3-и сутки КГС, так как связан с событиями в мышечных, а не в соединительнотканых клетках.

В-третьих, трансформация изозимного спектра КФК при КГС выражается увеличением активности не только ВВ-, но также и МВ-изозима. Это позволяет думать, что оба изозима синтезируются в одних и тех же клетках, а поскольку МВ-изозим имеется только в миоцитах [Perriard, Erpenberger, 1978], то именно миоциты являются наиболее вероятным местом биосинтеза обоих изозимов.

Таким образом, установленное нами увеличение активности КФК и увеличение доли ВВ-гомомера в ее изозимном спектре с большой долей вероятности может быть локализовано в миоцитах сердечной мышцы.

Увеличение активности КФК, закономерно наблюдаемое в мышечных клетках при увеличении их функции, как уже было отмечено, обусловлено активацией биосинтеза молекул КФК и увеличением их популяции [Perry, 1971]. Для понимания установленных нами в ходе этого процесса изменений изозимного спектра КФК целесообразно на основе полученных данных количественно оценить влияние КГС на содержание М- и В-субъединиц в сердечной мышце. В нормальном сердце содержание ММ-, МВ- и ВВ-изозимов составляет соответственно 65, 30 и 5%; соответственно В- и М-субъединицы относятся как 20 : 80. На 3-и сутки КГС ММ-, МВ- и ВВ-изозимы составляют в миокарде 45, 40 и 15%; соответственно В- и М-субъединицы относятся как

35:65. Общая активность КФК возрастает к этому времени до 153% нормы, и, следовательно, общее количество В-субъединиц увеличивается по сравнению с контролем в 2,5 раза, а М-субъединиц в 1,5 раза. Поскольку синтез ДНК в миоцитах крысы не происходит и количество генов не меняется, этот факт дает основание предположить, что значительное увеличение сократительной функции сердечной мышцы, реализовавшееся в форме КГС, вызвало многократное увеличение скорости транскрибирования гена, кодирующего относительно короткоживущий и функционально эффективный ВВ-изозим, и меньше повлияло на скорость транскрибирования гена, кодирующего менее эффективный для данной ситуации ММ-изозим. Такое объяснение соответствует тому факту, что увеличение активности КФК и ее ВВ-изозима реализуется в аварийной стадии КГС не изолированно, а является лишь одним из компонентов комплекса адаптационных изменений, выражающихся в накоплении короткоживущих структур, лимитирующих функцию мышечных клеток.

Действительно, известно, что средний период полужизни для основных белков миофибрилл миоцитов сердца составляет около 12 суток [Rabinowitz, 1973], а для белков — компонентов дыхательной цепи митохондрий — 5—6 суток [Ashenbrenner et al., 1969]; для тяжелых цепей головок миозина, являющихся носителями АТФазной активности, период полужизни короче, чем для легких цепей, ингибирующих эту активность [Zak et al., 1977].

Соответственно в начальной стадии КГС и при адаптации к физическим нагрузкам закономерно наблюдается увеличение на единицу массы сердца мембранных белков и Са-активируемой АТФазы СРР [Penpargul et al., 1977; Sklafer et al., 1978], массы митохондрий и активности митохондриальных ферментов [Меерсон, Залетаева и др., 1964; Zak et al., 1972], преобладания Н-цепей над L-цепями в головках миозина, сопровождающееся повышением АТФазной активности миофибрилл [Wikman-Coffelt et al., 1974], и, наконец, активности КФК и ее ВВ-изозима. Это накопление короткоживущих структур дает сердцу возможность приспособиться к большой и непрерывной нагрузке и предотвращает тем самым гибель организма.

Конкретное адаптивное значение увеличения активности КФК и трансформации ее изозимного спектра определяется в данной ситуации тем, что в аварийной стадии КГС первоначально возникает отставание ресинтеза АТФ в митохондриях от ее расхода и ресинтез АТФ восстанавливается за счет значительного увеличения дыхания и окислительного фосфорилирования в митохондриях. В этих условиях возросшая активность КФК и ее ВВ-изозима, обладающего увеличенным сродством к КФ и АДФ [Dawson, 1970; Szas, Graber, 1978], обеспечивает решение жизненно важной задачи — увеличения скорости транспорта богатых энергией фосфатных групп из митохондрий в миофибриллы.

Таким образом, *изменение в соотношении скоростей транскрибирования определенных генов и возникающее как следствие из-*

менение в соотношении клеточных структур становятся основой адаптации к длительному увеличению нагрузки. То обстоятельство, что это изменение соотношения идет в направлении накопления короткоживущих структур, по-видимому, не является частной принадлежностью сердца, а представляет собой более общую черту молекулярного механизма адаптации. Так, например, выяснилось, что из 46 белков-ферментов печеночной клетки 12 белков обладали наиболее коротким периодом полужизни и именно они образовали либо начальные, либо лимитирующие скорость звенья важнейших метаболических путей. Ферменты, обладавшие наибольшим временем полужизни, ни в одном случае не выполняли такой роли [Goldberg, Dice, 1974].

В полном соответствии с этим развивающаяся в печени под влиянием стрессорного гормона кортикостерона адаптивная активация биосинтеза ферментов неоглюкогенеза реализуется таким образом, что приводит к накоплению короткоживущих изозимов этих ферментов, которые могут быстро деградировать после завершения стрессорной ситуации [Мертвецов и др., 1974; Чесноков и др., 1974]. В итоге намечается представление, что именно короткоживущие белки являются функционально наиболее важными, лимитирующими функцию белками клетки. Значение этой черты биологической машины состоит в том, что высокий темп биосинтеза и распада таких белков делает возможным быстрое изменение их содержания, а тем самым изменение функциональных возможностей органов и систем в процессе адаптации к внешней среде.

Экономичность функционирования — главная черта адаптированной системы

В процессе формирования поведенческих адаптационных реакций обращает на себя внимание первая энергетически расточительная фаза генерализации, проявляющаяся избытком лишних движений, ошибок и ярко выраженным вегетативным компонентом. В дальнейшем в результате упрочения системы временных связей, составляющих основу формирующегося навыка, лишние движения и ошибки исчезают, вегетативный компонент реакции значительно уменьшается и, таким образом, искомый результат оказывается достигнутым при максимальной экономии ресурсов организма.

Простой анализ показывает, что при успешной адаптации к самым различным факторам среды высокая экономичность функционирования является характерной чертой систем, ответственных за адаптацию. Эта важная черта одинаково определенно выявляется: на уровне клеток и органов, где она детерминирована соотношением клеточных структур; на уровне системы в целом, где она определяется соотношением органов; наконец, на уровне нейрогормональной регуляции, где экономичность оказывается след-

ствием повышения реактивности адаптированных органов к медиаторам и гормонам.

На уровне клеток сердца и сердечной мышцы в целом показано, что сердце людей, адаптированных к физической работе [Heiss et al., 1975] или к высотной гипоксии [Moret et al., 1972], потребляет примерно на одну треть меньше кислорода и субстратов окисления при расчете на равное количество выполненной работы. Наиболее вероятной причиной этого повышения эффективности использования кислорода является доказанное для клеток адаптированного сердца увеличение мощности мембранных механизмов, ответственных за транспорт Ca^{2+} . Ускоренное удаление из саркоплазмы Ca^{2+} , входящего туда при каждом цикле возбуждения, означает уменьшение поглощения Ca^{2+} митохондриями, т. е. уменьшение процесса, альтернативного ресинтезу АТФ. В результате степень дыхания и фосфорилирования возрастает — выход АТФ на единицу использованного кислорода увеличивается. При пере- и деадаптации мощность мембранных механизмов транспорта Ca^{2+} , как указывалось, снижена и результат оказывается противоположным. Эффективность потребления кислорода сердцем при его большой компенсаторной гипертрофии и при деадаптации, связанной с гипокинезией, существенно снижена. Таким образом, соотношение клеточных структур в высокой степени детерминирует эффективность преобразования энергии на уровне клеток; при адаптации это ведет к экономичному функционированию органов, а при переадаптации или деадаптации — наоборот.

Экономичность адаптированной системы реализуется также в форме уменьшения распада структур организма при большой нагрузке. Повреждение структур и их распад закономерно развиваются в связи со снижением концентрации АТФ независимо от того, чем вызван данный сдвиг. В наиболее яркой форме повреждающий эффект дефицита богатых энергией фосфорных соединений проявляется при инфарктах миокарда, при которых ишемический АТФ дефицитный некроз сердечной мышцы закономерно сопровождается выходом в кровь большого количества ферментов, а именно: трансаминаз, креатинкиназы, лактатдегидрогеназы и т. д. Степень такой ферментемии коррелирует с величиной некроза и на этой основе используется для оценки величины инфаркта и эффективности его терапии. В полном соответствии с этим доказано, что при гипоксическом повреждении изолированного сердца степень снижения концентрации АТФ предопределяет выход ферментов из поврежденных клеток сердца; между уменьшением концентрации АТФ в миокарде и выходом в перфузат ферментов имеется сильная корреляция [Spickeman et al., 1975].

В условиях целого организма уменьшение концентрации АТФ в скелетных мышцах закономерно возникает под влиянием нагрузки. В полном соответствии с этим Хаймэн и Алтлэнд [Higman, Altland, 1967] установили, что после 12-часового бега у не-

адаптированных крыс концентрация азота мочевины в плазме крови возрастает в 2 раза, а активность клеточных ферментов альдолазы и трансаминазы увеличивается в 2—5 раз. Очевидно, что эти ферменты могли попасть в плазму из погибших и поврежденных клеток. У животных, которых в течение месяца «тренировали», заставляя бегать, повышение концентрации азота и активности ферментов в плазме после 12-часовой нагрузки отсутствовало. В электронно-микроскопическом исследовании Д. С. Саркисова и Б. В. Втюрина [1969] показано, что однократное 6-часовое плавание нетренированных животных вызывает повреждение мышечных клеток сердца, а именно: набухание митохондрий, разрушение их крист, отек саркоплазмы, местами разрушение сарколеммальной мембраны и набухание элементов СПР. У животных, которых в течение 3—4 месяцев «тренировали» плаванием, такая же по интенсивности нагрузка плаванием не вызывала подобных повреждений.

Очевидно, что отсутствие ферментемии и структурных повреждений в рассмотренных ситуациях было обусловлено тем, что предшествовавшая адаптация на основе взаимосвязи $\Gamma \rightleftharpoons \Phi$ привела к избирательному увеличению массы митохондрий, концентрации миоглобина, количества капилляров, т. е. к увеличению мощности системы ресинтеза АТФ.

Таким образом, адаптация повышает мощность системы синтеза АТФ, предотвращает тем самым дефицит АТФ и его повреждающее действие. Это делает ненужным последующую активацию синтеза нуклеиновых кислот и белков, которая обеспечивает внутриклеточную регенерацию — восстановление разрушенных структур. В итоге адаптация позволяет организму избежать ситуации повреждение — регенерация и тем самым обеспечивает экономное расходование структурных ресурсов организма, предотвращает изнашивание его органов и систем. При де- и переадаптации, где мощность систем ресинтеза АТФ снижена, имеется противоположная ситуация — дефицит АТФ, повреждение структур и трата структурных ресурсов организма может возникать при сравнительно небольших нагрузках. Таким образом, изменения соотношения структур, развивающиеся при адаптации на уровне клеток и тканей, увеличивают эффективность ресинтеза АТФ, уменьшают расход кислорода и предупреждают возникновение дефицита АТФ при нагрузках; в итоге достигается экономное расходование энергетических и структурных ресурсов организма.

На уровне системы экономизирующий эффект адаптации, как указывалось, определяется изменением соотношения органов, образующих систему. Так, показано, что возросшая мощность системы митохондрий у тренированных людей позволит тканям извлекать из каждого литра протекающей крови увеличенное количество кислорода. Достаточное поступление кислорода в ткани при физической нагрузке обеспечивается не только увеличением легочной вентиляции и минутного объема, но также

более полным освобождением протекающей крови от кислорода. Уже давно некоторые исследователи отмечали при нагрузке у тренированных спортсменов артериальную гипоксемию [Крепс, 1959; Гандельсман и др., 1960; Дембо, 1963; и др.].

Роуел с соавторами [Rowell et al., 1964] брали пробы крови непосредственно из аорты в конце 3-минутного интенсивного бега на месте и показали, что четкая гипоксемия, выражавшаяся в снижении насыщения артериальной крови кислородом на 12%, наблюдается лишь у тренированных людей, т. е. у тех, кто реагирует на подобные умеренные нагрузки меньшим увеличением минутного объема крови. В совокупности эти данные приводят к мысли, что увеличенная мощность системы митохондрий и соответственно возросшая способность тканей извлекать из крови кислород могут обеспечить положение, при котором потребность организма в кислороде может быть удовлетворена при меньшем минутном объеме крови при более экономной мобилизации сократительной функции сердца.

При действии на организм гипоксии вначале возникает выраженная мобилизация внешнего дыхания и функции сердца. Однако по мере развития адаптации происходит увеличение дыхательной поверхности легких, количества крови в легочных капиллярах и кислородной емкости крови, снижается сопротивление артерий (см. гл. III).

В результате этих сдвигов необходимое количество кислорода поступает в кровь и доставляется к тканям при незначительном увеличении внешнего дыхания и сократительной функции сердца.

Таким образом, изменения, развивающиеся в определенных звеньях системы, ответственной за адаптацию, обеспечивают экономичное функционирование других звеньев и системы в целом.

На уровне нейрогормональной регуляции экономичность функционирования ответственной за адаптацию системы выражается в повышении реактивности органов, образующих данную систему, к управляющим сигналам — гормонам и медиаторам. Этот сдвиг обеспечивает положение, при котором мобилизация системы при действии на организм факторов среды может быть обеспечена при меньшем выделении регуляторных метаболитов, при меньшем возбуждении регуляторных механизмов.

В наиболее яркой форме данное явление было изучено для адаптации к гипоксии и физическим нагрузкам. Выяснилось, что сердце адаптированных к гипоксии животных как в условиях целого организма, так и при изоляции обладает повышенной адренореактивностью — отвечает на стандартную дозу норадреналина большим увеличением силы и скорости сокращения, чем сердце контрольных животных. Это увеличение адренореактивности сопровождается другим важным явлением, а именно: увеличением в 2,5—3 раза скорости исчезновения положительного инотропного эффекта норадреналина, т. е. у адаптированных животных ответ на управляющий сигнал больше и короче [Meerson, Pshennikova, 1979].

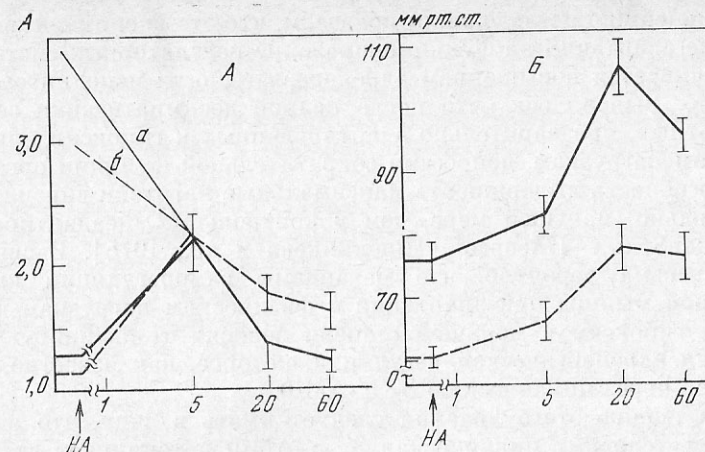


рис. 10. Динамика концентрации цАМФ в миокарде (А) и систолического давления в левом желудочке (Б) под влиянием однократного введения норадреналина в дозе 0,5 мкг/кг у контрольных (штриховые жирные линии) и адаптированных к гипоксии (сплошные жирные линии) крыс

А — тонкими линиями представлена экстраполяция динамики концентрации цАМФ в области первых 5 сек после введения норадреналина: а и б — предполагаемые концентрации цАМФ в миокарде через 1 сек после введения норадреналина соответственно у адаптированных и контрольных крыс. По оси абсцисс — время от введения норадреналина, сек (в логарифмической шкале); по оси ординат — показатели, абс. ед.

Биохимические исследования позволили установить, что в основе явления лежит повышение при адаптации активности и, возможно, популяции двух ферментов сарколемальной мембраны клетки сердечной мышцы, а именно аденилциклазы, которая под влиянием норадреналина увеличивает синтез цАМФ и фосфодиэстеразы, разрушающей цАМФ [Meerson, Краузе и др., 1979].

На рис. 10 показано, что у адаптированных к гипоксии животных после введения норадреналина концентрация цАМФ в миокарде нарастает круче и достигает более высокого уровня вследствие увеличения активности аденилциклазы, а затем более круто падает вследствие увеличения активности фосфодиэстеразы.

На основе такого рода данных намечилось представление, что адаптация за счет повышения мощности системы адренорецептор — аденилциклаза увеличивает инотропный эффект катехоламинов, а за счет повышения активности фосфодиэстеразы делает его короче.

Иными словами, избирательное увеличение массы и мощности мембранных клеточных систем, ответственных за рецепцию и переработку управляющего сигнала, привело к большей эффективности сигнала и создало предпосылку для более экономичного функционирования регуляторной системы, в данном случае адренергической системы.

Дальнейшие исследования показали, что это экономизирующее влияние адаптации на функционирование регуляторных систем не ограничивается повышением адренореактивности исполнительных органов. Выяснилось, что после полной десимпатизации сердца у животных, предварительно адаптированных к гипоксии или физическим нагрузкам, депрессия сократительной функции органа и его способность выдерживать максимальные нагрузки снизились в значительно меньшей мере, чем у контрольных, неадаптированных животных [Меерсон, Пшенникова и др., 1975]. В связи с этим весьма вероятно, что механизмы саморегуляции клеток сердечной мышцы при адаптации к физическим нагрузкам и высотной гипоксии в меньшей степени зависят от активирующего действия адренергической регуляции, которое, как известно, реализуется через циклическую $3', 5'$ -АМФ.

При оценке этого явления следует иметь в виду, что в нормальных условиях циклическая $3', 5'$ -АМФ потенцирует главные реакции, которые лежат в основе сократительной функции миокардиальной клетки и управляются концентрацией Ca^{2+} в саркоплазме.

Действительно, увеличение концентрации Ca^{2+} , возникающее при прохождении потенциала действия, активирует протеинкиназы, структурно локализованные в ключевых пунктах клетки. В результате возникает фосфорилирование тропонина, предопределяющее систолическое сокращение [Krebs et al., 1973], фосфорилирование Б-фосфоорилазы в А-фосфоорилазу, предопределяющее активацию гликолиза [Morad, Goldman, 1973], и, наконец, фосфорилирование определенного компонента мембраны СПР, предопределяющее диастолическое расслабление [Salzmann et al., 1970]. Циклическая АМФ потенцирует эффект Ca^{2+} через эти протеинкиназы, и поэтому уменьшение образования цАТФ после фармакологической десимпатизации снижает скорость указанных реакций и вызывает депрессию сократительной функции сердца.

Функция сердца у адаптированных животных сохраняется при этом в большей мере, чем у контрольных. Это, возможно, обусловлено уменьшением зависимости управляемых кальцием реакций, а именно: протеинкиназ и фосфорилируемых протеинкиназами компонентов тропонинового комплекса, фосфоорилазной системы, СПР, от цАМФ. Требуемая экспериментальной проверки гипотеза подразумевает, что именно увеличение мощности локализованных в клеточной мембране и других ключевых пунктах клетки регуляторных белковых комплексов составляет основу увеличения мощности механизмов саморегуляции, которое реально выявляется при денервации сердца животных, адаптированных к физическим нагрузкам и высотной гипоксии.

Очевидно, если постулируемое нами адаптационное увеличение мощности механизмов саморегуляции действительно существует, то в сочетании с повышенной реактивностью исполнительных органов к медиаторам оно должно обеспечивать меньшую степень включения высших уровней регуляторной иерархии адап-

тированного организма — меньшую степень нагрузки на его нейроэндокринные механизмы во время интенсивных реакций. Результаты, полученные многими исследователями, свидетельствуют о том, что такая ситуация наблюдается при долговременной устойчивой адаптации к гипоксии, физическим нагрузкам и другим факторам.

Так, Майлс и Дакер [Myles, Ducker, 1974] показали, что у животных, предварительно адаптированных в течение 5 недель к высотной гипоксии на высоте 5400 м, подъем на высоту 8000 м не вызывает увеличения выброса в кровь норадреналина и адреналина, которое обычно наблюдается у интактных животных.

По данным Ле Бланка [Le Blanc, 1969], адаптация крыс к холоду предотвращает острую активацию симпатoadреналовой системы при остром воздействии гипоксии.

Чин и соавторы [Chin et al., 1973] установили, что у крыс, адаптированных к умеренной физической нагрузке, острое воздействие другого фактора — холода (в течение 3 час при $20^{\circ}C$) — вызывало меньший выход в кровь катехоламинов и кортикостерона, чем у неадаптированных животных. Эти данные согласуются с результатами исследований, в которых установлено, что у животных, адаптированных к физической нагрузке, на фоне нормального или повышенного содержания норадреналина в миокарде снижен темп его обмена и уменьшено высвобождение в миокарде при экстремальных воздействиях.

Таким образом, у адаптированных животных нормальное содержание медиаторов симпатoadреналовой системы в миокарде сочетается со сниженным обменом и с меньшей центрогенной мобилизацией этих веществ при экстремальных ситуациях.

Уменьшение степени включения регуляторных механизмов при сформировавшейся адаптации может быть продемонстрировано не только на примере системы катехоламинов. С такой же определенностью оно проявляется применительно к гормонам коры надпочечников. Так, Ю. Т. Синюк [1966] показал, что в начале тренировочного периода длительный бег на тредбане вызывает у собак существенное повышение содержания кортикостерона в плазме крови. В результате регулярных тренировок степень повышения содержания гормона в крови во время нагрузки уменьшается. Подобные результаты были получены и другими исследователями.

Сходные результаты выявлены Н. А. Столяровой [1968]: после кратковременного плавания содержание кортикостерона в плазме крови и надпочечниках повышалось только у нетренированных животных, а у тренированных оно оставалось неизменным. Сниженную реакцию коры надпочечников в ответ на острую нагрузку у тренированных к физической нагрузке людей и крыс отмечали также Френкл и сотрудники [Frenkl et al., 1969].

В опытах Оттовича и сотрудников [Ottowicz et al., 1967] установлено, что предварительная 5-недельная тренировка на тредбане стабилизирует реакцию надпочечников во время максимально-

го усилия: у тренированных животных повышение кортикостерона и понижение уровня аскорбиновой кислоты в надпочечниках было меньшим по сравнению с этими показателями у нетренированных животных.

Многочисленные опыты на крысах с регулярным применением разнообразных острых воздействий, в том числе и мышечных нагрузок, показали, что изменение функциональной активности гипофизарно-адреналовой системы проходит две фазы. Первая фаза продолжается около 7—12 дней и характеризуется усилением активности гипофизарно-адреналовой системы. Вторая фаза, которая формируется в конце месяца, характеризуется снижением ответной реакции при действии как умеренных, так и сильных раздражителей [Русин, 1973].

Изложенные данные приводят, на наш взгляд, к важному заключению. *Долговременная адаптация характеризуется, с одной стороны, увеличением мощности механизмов саморегуляции отдельных систем организма, а с другой — повышением реактивности этих систем к управляющим сигналам — медиаторам и гормонам. В результате этого уравнивание адаптированного организма с внешней средой достигается при меньшей степени включения высших уровней регуляторной «иерархии» — при более экономном функционировании нейроэндокринной регуляции систем, ответственных за адаптацию.*

Существенно, что речь идет о повышении эффективности функционирования именно адаптированной, ответственной за адаптацию системы, а не организма в целом. Действительно, пока нет оснований думать, что у людей или животных, выработавших систему навыков, не связанных с мобилизацией функций движения, будет более эффективно функционировать сердце и его нервная регуляция. Не доказано также, что самая совершенная адаптация к физическим нагрузкам увеличивает эффективность и экономичность функционирования механизмов высшей нервной деятельности. Таким образом, адаптивное изменение соотношения структур и увеличение эффективности функционирования, экономное расходование структурных ресурсов организма характеризует именно систему, ответственную за адаптацию, в которой реализовался системный структурный след.

Система, ответственная за адаптацию, как доминирующая система организма

До сих пор предметом рассмотрения были изменения, развивающиеся внутри ответственной за адаптацию системы организма. Внимание при этом было сосредоточено на структурных изменениях в этой системе, которые, постепенно накапливаясь, увеличивают ее мощность и тем самым обеспечивают приобретение целым организмом новых качеств — устойчивости к определенному фактору среды, возможность решать определенную задачу. Теперь следует подчеркнуть, что адаптация не является простым

следствием накопления структурных изменений внутри определенных функциональных систем организма. Это более сложное явление представляет собой также результат изменения взаимоотношений между системами.

Как известно, в процессе адаптации межсистемные отношения обычно меняются в соответствии с принципом доминанты, открытым в свое время А. А. Ухтомским. Он рассматривал доминанту как констелляцию возбужденных центров, которая усиливает свое возбуждение за счет любых раздражителей среды, тормозит возбуждение всех других центров и, подчиняя себе определенные исполнительные органы, выступает как целостная система, определяющая вектор организма, — его поведение в условиях реальной действительности.

Развитие доминанты представляет собой процесс, в котором ярко выражены борьба и единство противоположностей. Действительно, возбуждение, интенсивное функционирование доминирующей системы, вызывает в условиях целого организма торможение деятельности других систем. Эти два противоположных состояния находятся в единстве, так как, во-первых, они связаны между собой причинно-следственными отношениями, во-вторых, только в совокупности они могут обеспечить сосредоточение всех ресурсов организма на решении определенной задачи, возникшей в процессе адаптации.

Данные, полученные в последнее десятилетие, позволяют расширить представления о роли доминанты в механизме долговременной адаптации и оценить ее значение в формировании фенотипа животных и человека. При этом существенное значение приобретает рассмотренное выше представление о взаимосвязи функций и генетического аппарата дифференцированных клеток организма. В соответствии с этим представлением увеличение функции доминирующей системы закономерно влечет за собой активацию синтеза нуклеиновых кислот и белков в клетках, образующих данную систему. Торможение функции других систем влечет за собой снижение в клетках интенсивности синтеза нуклеиновых кислот и белков. Иными словами, намечается возможность преимущественного структурного обеспечения доминирующих систем за счет других систем организма.

Этот структурный эквивалент доминанты должен наиболее быстро развиваться на уровне высших отделов нервной системы, так как нейрон является клеткой, где взаимосвязь между функцией и генетическим аппаратом реализуется наиболее срочно и в широких масштабах (см. гл. IV). Доказано, что уже в ближайшие секунды после начала возбуждения в нейроне могут возникать некоторый дефицит богатых энергией фосфорных соединений, мобилизация гликолиза, накопление молочной кислоты; одновременно происходят активация протеолитических ферментов и увеличение распада белков. Вслед за этим развивается другое явление, а именно активация синтеза нуклеиновых кислот и белков. Благодаря такой активации многократное и длительное увеличение

функции самых различных нейронов может приводить к увеличению массы этих клеток — к выраженной их гипертрофии.

Продукт активации биосинтеза (образующиеся в ядре и теле нервной клетки белки, и в частности белки-ферменты медиаторного обмена) посредством аскоплазматического тока перемещается в отростки нейронов; активация биосинтеза происходит и в самых отростках, а также в синаптических структурах, обеспечивающих межнейронные контакты. В итоге активация биосинтеза становится фактором формирования и расширения межнейронных синаптических связей — основой структурного закрепления многонейронных систем, формирующихся в мозге в процессе адаптации к внешней среде. Эти данные означают, что стационарным или периодически возобновляемым доминантным реакциям в поведении организма соответствует в головном мозге преобладание определенных многонейронных систем — преобладание, реализующееся, по-видимому, за счет других систем.

Возможность формирования определенных доминант в мозге животных и человека генетически детерминирована. Однако вопрос о том, превратится ли эта возможность в реальность или она останется неиспользованной, решается в процессе индивидуального развития, в ходе контакта с окружающей средой и адаптации к ней. Образование в процессе адаптации структурно закрепленных и нередко весьма устойчивых доминирующих систем, сопряженное с торможением развития других систем, является, на наш взгляд, одним из важных механизмов формирования фенотипа.

Наиболее ярко эта закономерность проявляется в индивидуальном развитии человека. Своеобразие этого процесса, как известно, состоит в том, что он протекает в обществе. Соответственно адаптация человека начиная с первых дней его развития — это адаптация не только к природной среде, но также и к общественной, специфической для человека, т. е. адаптация социальная.

Факты свидетельствуют, что если человек на первом или втором году жизни удален из социальной среды и воспитывается в среде животных, то *Homo sapiens* — человек разумный в полном значении этого термина — не развивается. Дети, прожившие несколько лет в обществе волков, обладали целой системой навыков, свойственных данному виду: прыгали на четырех конечностях, охотились, терзали и пожирали живую добычу. Вместе с тем эти существа не обладали прямохождением, речью и другими отличительными признаками *Homo sapiens*. Даже несколько лет специальной воспитательной работы в человеческом обществе не привели к полной реализации черт *Homo sapiens* и полному исчезновению волчьих навыков. Следовательно, доминирование навыков животных и торможение навыков человеческих было весьма устойчивым и, по-видимому, структурно закрепленным в головном мозге. По существу, эти факты означают, что только жизнь в обществе людей — социальная адаптация — делает возможной реализацию генетически детерминированных черт человека.

Социальная адаптация является решающим фактором формирования человеческого фенотипа — решающим фактором формирования современного человека. Поэтому, на наш взгляд, прав Н. П. Дубинин, указывая, «что рождающийся человек — это особая форма животного, которое способно стать человеком. Его особенность состоит в том, что естественный отбор в свое время «записал» в его генах те черты физической и умственной организации, без которых не может сформироваться человек разумный» [Дубинин, 1973, с. 103—104]. На основе сказанного выше к этой формулировке можно добавить, что превращение «особой формы животного» в человека осуществляется в процессе социальной адаптации и, по-видимому, происходит путем преимущественного структурного обеспечения систем, которые доминируют в ходе адаптации при одновременном торможении развития других систем.

Доминанта является констелляцией возбужденных нервных центров, которая подчиняет себе исполнительные органы, участвующие в данной поведенческой реакции. Это означает, что противоречивые отношения, складывающиеся в процессе адаптации между системами организма, — преимущественное структурное обеспечение доминирующих систем и торможение в развитии других — должны проявляться в процессе индивидуального развития не только на уровне мозга, но и на уровне исполнительных органов. Действительно, в последние годы появились данные, которые показывают, как конкретно реализуются преимущественное структурное обеспечение доминирующих систем и торможение развития других систем на уровне исполнительных органов.

Выяснилось, что при тренировке к физической нагрузке у молодых, растущих животных вместо обычной гипертрофии мышечных клеток сердца происходит их деление — гиперплазия — и общее количество мышечных клеток в сердце оказывается увеличенным более чем на одну треть. Структурный резерв этого органа, играющего важную роль в адаптации к физической нагрузке, существенно возрастает. Одновременно наблюдаются противоположные изменения в почках, надпочечниках и печени. Количество нефронов — основных функциональных единиц почки — уменьшается на 25%, а количество клеток в надпочечниках и печени — на 20—30%. Структурный резерв этих жизненно важных органов, очевидно, снижен [Bloor et al., 1968].

Этот факт, биологическое значение которого авторы не обсуждают, привел нас к мысли, что под влиянием адаптации в раннем онтогенезе может происходить перераспределение клеточного фонда между системами организма. Поскольку содержание ДНК в одном геноме (в одном диплоидном наборе хромосом данного вида) строго постоянно, представлялось целесообразным проверить это предположение путем измерения содержания ДНК в основных органах животных в процессе достаточно напряженной долговременной адаптации к определенному фактору среды. Очевидно, возникающие при этом изменения содержания ДНК в ор-

Таблица 5. Влияние адаптации к гипоксии новорожденных животных на содержание ДНК во внутренних органах

Орган	Содержание ДНК, мкг		p	Содержание ДНК, % от суммарного	
	Контроль (n=20)	Адаптация (n=20)		Контроль	Адаптация
Большие полушария	41,7±1,2	33,8±0,8	<0,001	1,83	1,17
Мозжечок	81,9±4,8	62,2±2,2	<0,001	3,60	2,20
Тимус	382,9±13,2	553,0±20,4	<0,001	16,90	19,60
Щитовидная железа	3,9±0,8	3,9±0,5	—	0,17	0,14
Сердце	63,7±3,2	90,5±3,5	<0,001	2,80	3,2
Легкие	383,6±12,3	467,0±20,5	<0,001	16,90	16,50
Печень	973,9±38,6	1293,0±43,3	<0,001	42,80	45,80
Почки	183,4±8,4	139,4±11,9	<0,01	8,04	4,90
Надпочечники	8,7±0,8	12,0±2,1	>0,2	0,38	0,40
Семенники	152,4±2,0	170,6±3,1	<0,01	6,70	6,00
Суммарное содержание	2275,7	2826,1		100	100

ганах будут отражать развивающиеся там изменения количества диплоидных хромосомальных наборов или количество условных диплоидных клеток.

На основе этого подхода нами совместно с сотрудницей Таджикского государственного медицинского института С. И. Дуровой было изучено влияние адаптации к значительной высокогорной гипоксии на содержание ДНК во внутренних органах крыс, которые вместе с кормящими самками были подняты на высоту 3400 м через сутки после рождения (1-я серия), и взрослых крыс, поднятых на высоту через 45 суток после рождения (2-я серия). В обеих сериях длительность пребывания на высоте до момента забоя животных составляла 45 суток. Концентрацию ДНК в органах определяли по методу Р. Г. Цанева и Г. Г. Маркова [1960] в модификации В. В. Галкина и Г. Д. Бердышева [1968], а содержание ДНК рассчитывалось как произведение концентрации на вес органа.

Выяснилось, что 45-дневная адаптация новорожденных животных к условиям высокогорья, т. е. прежде всего к условиям высотной гипоксии, существенно не повлияла на их рост — вес адаптированных крыс, так же как и контрольных, составлял около 80 г. Однако вес внутренних органов и концентрации в них ДНК существенно изменились. В итоге общее содержание ДНК в организме адаптированных животных возросло почти на 25%, причем в одних органах содержание ДНК и, следовательно, количество геномов, существенно увеличилось, а в других, наоборот, уменьшилось.

Эти данные, представленные в табл. 5, свидетельствуют, что наиболее выраженное увеличение содержания ДНК развивалось

Таблица 6. Влияние адаптации к гипоксии взрослых животных на содержание ДНК во внутренних органах

Орган	Содержание ДНК, мкг		p	Содержание ДНК, % от суммарного	
	Контроль (n=20)	Адаптация (n=20)		Контроль	Адаптация
Большие полушария	68,1±2,3	43,9±1,4	<0,001	1,78	0,91
Мозжечок	70,3±2,8	87,8±5,2	<0,01	1,84	1,83
Тимус	485,1±22,1	529,0±12,8	>0,05	12,70	11,00
Щитовидная железа	7,7±1,2	5,1±0,6	<0,05	0,20	0,11
Сердце	84,8±2,3	115,0±1,9	<0,001	2,12	2,40
Легкие	632,5±18,5	657,7±34,2	>0,1	16,50	13,70
Печень	1920,0±52,5	2852,4±10,0	<0,001	50,20	59,50
Почки	268,9±12,2	230,7±9,8	<0,01	7,03	4,80
Надпочечники	11,2±0,9	13,9±1,2	>0,05	0,29	0,29
Семенники	276,0±14,4	258,6±5,9	<0,1	7,20	5,40
Суммарное содержание	3832,0	4794,7		100	100

в органах, которые входят в состав системы, доминирующей в процессе адаптации к гипоксии, т. е. системы, где формируется структурный след. Так, в сердце содержание ДНК увеличено на 42%, в надпочечниках — на 38, в легких — на 16%. Содержание ДНК резко увеличено также в печени, которая реализует синтез альбумина крови и может играть роль в кроветворении, а также в одном из основных органов иммуногенеза — в тимусе, роль которого в адаптации к гипоксии неясна. Напротив, в органах, гиперфункция которых не является жизненно важным звеном адаптационной реакции на недостаток кислорода (а именно: в больших полушариях головного мозга, мозжечке, а также в почках), содержание ДНК и соответственно клеточных геномов снижено на 23—26%. Относительно почек следует особо отметить, что при гипоксии и адаптации к ней наблюдаются рассматриваемые в дальнейшем диуретический и натрийуретический эффекты, обусловленные снижением реабсорбции воды и натрия в извитых канальцах. Это снижение функции важнейших отделов нефрона является вероятной причиной относительной атрофии паренхимы почки и уменьшения количества клеток в органе.

Влияние адаптации на распределение клеточных геномов между органами совершенно определенно подтверждается данными, представленными в двух последних графах табл. 5, где суммарное содержание ДНК во всех внутренних органах принято за 100% и показано, какой процент от этого количества ДНК содержится в каждом из органов. Видно, что адаптация к гипоксии привела к некоторому увеличению той части ДНК, которая приходится на сердце и печень, и резко снизила часть ДНК, дислоцированную в больших полушариях головного мозга и почках.

Дальнейшие эксперименты показали, что эффект гипоксии на распределение геномов между органами и системами зависит от того, на каком конкретно этапе онтогенеза организм вынужден был адаптироваться к высотной гипоксии. В табл. 6 представлены данные о влиянии адаптации к высокогорью на содержание ДНК в органах животных, которые были подняты на высоту 3400 м в возрасте 45 суток и, так же как животные в только что рассмотренной серии, находились там 45 суток. Общий вес тела у этих животных к концу периода адаптации оказался уменьшенным на 10%, а концентрация ДНК во многих внутренних органах была значительно увеличена; в итоге суммарное содержание ДНК во внутренних органах возросло на 25%. При этом содержание ДНК в сердце и печени увеличилось в значительно большей мере, а именно на 35 и 48% соответственно, а содержание ДНК в больших полушариях головного мозга, щитовидной железе и почках, напротив, снизилось на 35, 33 и 14% соответственно. Данные двух последних граф табл. 6 подтверждают этот факт влияния адаптации к гипоксии на распределение ДНК между органами и показывают, что та часть ДНК, которая обычно находится в печени и сердце, под влиянием адаптации несколько увеличилась, а для полушарий головного мозга и почек этот показатель, напротив, уменьшился в 2—1,5 раза.

Доказанное нами адаптационное перераспределение клеточных геномов между системами организма, по-видимому, представляет собой достаточно важное явление. Одно из возможных его объяснений состоит в том, что общее количество клеточных геномов, образующихся в организме, и соответственно его общая клеточная популяция не безграничны, а определенным образом лимитированы. При адаптации распределение этого ограниченного клеточного фонда протекает под знаком преимущества доминирующих систем — они получают больше геномов за счет других систем. Так, в результате при протекающей в раннем онтогенезе адаптации к физической нагрузке оказывается увеличенной клеточная популяция скелетных мышц сердца, легких, но снижена клеточная популяция печени, почек. При адаптации в том же периоде онтогенеза к значительной гипоксии оказывается увеличенной клеточная популяция сердца, легких, печени, тимуса, но снижена клеточная популяция полушарий головного мозга и почек. Можно представить себе, что при раннем овладении сложными навыками окажутся увеличенной клеточная популяция ответственных за эти навыки систем головного мозга и сниженной клеточная популяция каких-то иных систем. Иными словами, структурный резерв и функциональная мощность доминирующих систем оказываются необратимо увеличенными, а структурный резерв и функциональная мощность заторможенных систем необратимо сниженными.

Такое представление о роли преимущественного структурного обеспечения доминирующих систем при адаптации на раннем этапе индивидуального развития хорошо соответствует известно-

му положению о высокой обучаемости и высокой тренируемости в этом периоде развития. Вместе с тем данное представление позволяет подчеркнуть относительную целесообразность адаптации, которая может выявиться на более позднем этапе жизни, когда вследствие изменения условий внешней среды организм вынужден адаптироваться к совершенно иным факторам и ответственными за адаптацию — доминирующими — могут оказаться как раз те системы, клеточная популяция которых уменьшена. В этом случае резистентность организма к действующим факторам среды снижена, что может стать причиной жизненных срывов или болезней.

Таким образом, чрезмерная по своей напряженности адаптация к определенному фактору, длительное время протекая успешно, имеет тем не менее высокую «структурную цену» и заключается в себе по меньшей мере две потенциальных опасности. Во-первых, возможность функционального истощения системы, доминирующей в адаптационной реакции, о чем говорилось выше, и, во-вторых, снижение структурного и соответственно функционального резерва других систем, которые непосредственно не участвуют в адаптационной реакции и оказываются детренированными.

Естественная мера, которая может предупредить оба эти явления, состоит в том, что посредством поведенческих реакций организм ограничивает интенсивность и длительность действия каждого из факторов среды и вместе с тем увеличивает спектр — разнообразие этих факторов. Такой переход от односторонней адаптации и одностороннего развития фенотипа к комбинированной адаптации и относительно гармоничному развитию, по существу, означает учет требований среды не только в данный отрезок времени, но и в будущем; этот переход подразумевает более перспективный «с точки зрения организма» вариант адаптации.

В реальных условиях смена доминант, определяющих вектор поведения организма, обычно предопределена изменениями во внешней среде; применительно к длительно действующим факторам и долговременной адаптации она означает замену одной ответственной за адаптацию системы другой. Эта замена обеспечивает возможность последовательной адаптации организма ко многим возникающим в процессе жизни изменениям в среде обитания, ко многим внешним факторам. Разумеется, организм может одновременно приспосабливаться ко многим внешним факторам, разграничивая соответствующие специализированные реакции во времени. Однако его адаптационные возможности не безграничны. Поэтому важной предпосылкой разрывания в процессе онтогенеза новых долговременных адаптационных реакций является частичное или полное устранение ранее сложившейся адаптации — рассматриваемый в дальнейшем процесс деадаптации.

Обратимость адаптации, явления физиологической и патологической деадаптации

Возможность обратного развития процесса долговременной адаптации получает свое выражение в постепенном исчезновении адаптации к физическим нагрузкам, гипоксии, химическим факторам после прекращения действия этих факторов. Показано, что в это время происходит довольно быстрое исчезновение системного структурного следа, составляющего основу каждого из этих вариантов адаптации (уменьшение массы скелетных мышц, количества в них митохондрий, уменьшение массы легких и сердечной мышцы после прекращения физических нагрузок, уменьшение массы правого желудочка сердца и постепенное исчезновение полициемии после выхода организма из условий гипоксии, уменьшение активности системы микросомального окисления и массы печени после прекращения введения ядов).

Механизм данного явления состоит в том, что непосредственно после резкого снижения нагрузки на любой из органов, образующих функциональную систему, ответственную за адаптацию, в нем происходит резкое падение синтеза РНК и уменьшение количества полисом. Как следствие синтез белка в органе снижается и начинает отставать от его распада — масса структур органа уменьшается.

Так, в наших экспериментах после 45-дневной барокамерной адаптации на «высоте» 7000 м у крыс наблюдалось увеличение веса желудочков сердца на 42%, а синтез белка в сердце по включению меченых аминокислот был увеличен на 20%. Через 3 суток после прекращения гипоксических воздействий вес желудочков оставался увеличенным на 40%, а интенсивность синтеза белка снижалась до контрольного уровня. На 7-й и 15-й день деадаптации вес желудочков был увеличен на 35 и 10% соответственно, синтез белка в сердце в эти сроки был снижен по сравнению с контролем соответственно на 40 и 30%. На 30-й день деадаптации вес желудочков и синтез белка в сердце находились на контрольном уровне [Меерсон, 1967].

В другой работе лаборатории массу правого желудочка сердца и содержание РНК в миокарде этого желудочка определяли в различные сроки после прекращения 20-дневной барокамерной адаптации крыс на «высоте» 6000 м. После окончания курса воздействий наблюдались гипертрофия правого желудочка и увеличение содержания в нем РНК. К 10-му дню деадаптации было утрачено 54% гипертрофии и 57% адаптационного прироста РНК. Через 20 суток был утрачен 81% гипертрофии, а содержание РНК возвратилось к нормальному уровню. Через 40 суток после прекращения гипоксических воздействий масса правого желудочка и содержание РНК в нем не отличались от контроля [Колокольчикова, Корольков, 1976]. Примерно такой же темп обратного развития системного структурного следа адаптации был продемонстрирован в исследованиях других лабораторий.

Так, в экспериментах Кутилетта и сотрудников [Cutilletta et al., 1975] гипертрофию левого желудочка сердца вызывали сужением восходящей аорты у крыс. Через 28 суток после операции масса левого желудочка и содержание в нем РНК были увеличены примерно на 50%. После этого гиперфункцию сердца резко прекращали путем удаления кольца, сужающего аорту. Масса желудочка и содержание в нем РНК круто уменьшались уже в ближайшие 3 суток, затем они уменьшались медленнее и через 20 суток не отличались от контроля. Такого рода обратимость доказана в настоящее время и после длительного существования компенсаторных приспособлений у человека. Так, большая гипертрофия левого желудочка сердца человека, вызванная пороком аортальных клапанов, претерпевает полное обратное развитие в течение ближайшего года после успешной хирургической операции, обеспечившей устранение порока путем пересадки новых клапанов. При этом масса желудочка уменьшалась примерно на 90 г и нарушения сократительной функции, наблюдавшиеся при большой гипертрофии, оказывались устраненными [Kraeyenbühl, 1977].

Эти факты свидетельствуют о том, что в обратном развитии адаптационного структурного следа важную роль играет снижение синтеза нуклеиновых кислот и белков. Вопрос о возможной роли в этом процессе механизмов, ответственных за разрушение клеточных структур, например лизосомных ферментов или продуктов перекисного окисления липидов, является в настоящее время предметом исследования. Применительно к сердцу показано, что обратное развитие гипертрофии, вызванное сужением аорты, не сопровождается активацией лизосомных ферментов, а обратное развитие гипертрофии, вызванной введением тироксина, такой активацией сопровождается.

Для другого адаптационного структурного следа, а именно увеличения мощности системы микросомального окисления, возникающего при введении яда в организм, показано, что в его обратном развитии играет роль перекисное окисление липидов мембран. Так, увеличение мощности системы микросомального окисления и содержания цитохрома Р-450 в печени, вызванное введением 20-метилхолотрена, претерпевает обратное развитие после прекращения введения этого канцерогена. В процессе обратного развития, т. е. при распаде избытка цитохрома Р-450 и разборке ставших излишними мембран саркоплазматического ретикулума, важную роль играют активация перекисного окисления липидов мембран и действие гидроперекисей липидов на эти структуры [Каган и др., 1974; Берия и др., 1975].

Таким образом, снижение интенсивности синтеза белка и, возможно, активация механизмов деградации структур довольно быстро приводят к обратному развитию адаптационного следа.

Р. И. Салгаником и его сотрудниками [Мертвецов и др., 1974; Чесноков и др., 1974] были получены данные, свидетельствующие, что, помимо только что упомянутых факторов, важ-

ную роль в ликвидации адаптационного структурного следа может играть генетически детерминированная нестойкость образующихся при адаптации белков к протеолитическим ферментам. Так, во время стресса или под влиянием глюкокортикоидов, введенных извне, в печени развивается активация синтеза ферментов глюконеогенеза, обеспечивающих необходимое в экстремальной ситуации преобразование структурных ресурсов организма в энергетические. После того как экстремальная ситуация миновала, такое превращение становится по меньшей мере излишним и, более того, мешает восстановлению утраченных структур и развитию репаративных процессов. В соответствии с этим при изучении одного из ферментов неоглюконеогенеза тирозинтрансферазы (ТАТ) выяснилось, что за первые 5 час после введения гидрокортизона его активность возрастает в 10 раз, а за следующие 10—15 час она успевает вновь снизиться до нормального уровня. ТАТ представлена в печени так называемыми А-изозимами, которые движутся при электрофорезе к аноду, и К-изозимами, которые в тех же условиях смещаются к катоду. Эти изозимы кодированы в различных цистронах генома печеночной клетки. Под влиянием глюкокортикоидов активируются цистроны, кодирующие исключительно А-изозимы, соответственно адаптивное увеличение биосинтеза А-изозима становится основой общего увеличения активности ТАТ при стрессе. Этот изозим, как выяснилось, несоизмеримо менее устойчив к действию протеолитических ферментов, чем изозим К; он быстро разрушается и именно поэтому активность ТАТ быстро снижается, своевременно возвращаясь к исходному уровню. Вполне аналогичная ситуация была доказана для адаптивной индуцированной инсулином активации биосинтеза гексокиназы и других ферментов. Таким образом, речь, по-видимому, идет об общей закономерности, которая состоит в том, что организм генетически детерминирует не только возможность образования структурных изменений, составляющих основу адаптации, но и своевременное обратное развитие этих изменений.

В плане нашего изложения существенно, что *имеются по меньшей мере три типа молекулярных механизмов, ответственных за обратное развитие системного структурного следа, а именно: снижение синтеза РНК и белков, активация специализированных механизмов распада структур, генетически детерминированная нестойкость образовавшихся при адаптации структур к естественным механизмам деградации*. Существование различных в той или иной степени дублирующих друг друга механизмов, «стирающих» системный структурный след и обеспечивающих обратное развитие адаптации, свидетельствует, на наш взгляд, о большой биологической значимости данного процесса. Действительно, обратное развитие адаптации, или деадаптация, является выражением замечательной способности организма устранять неиспользуемые структуры. Это составляет необходимую предпосылку использования освободившихся структурных

ресурсов в других системах организма и, таким образом, предпосылку совершающихся под влиянием среды переходов от одной адаптации к другой.

Рассматривая, таким образом, деадаптацию как физиологический процесс, а ее высокий темп как предпосылку формирования в организме новых долговременных адаптационных реакций, следует вместе с тем иметь в виду, что организм высших животных эволюционно детерминирован на обитание в относительно постоянной среде, к которой он постепенно адаптируется. Наверное поэтому темп деадаптации высок лишь относительно — по сравнению с состоянием *status quo*, но и вместе с тем он меньше, чем темп развития адаптации. Это важное обстоятельство является основой накопления адаптационных изменений при периодических, иногда не слишком частых воздействиях среды, следы каждого из которых не исчезают полностью и, суммируясь между собой, составляют основу постепенно формирующейся адаптации. Эта сторона была предметом специального исследования [Меерсон, 1978].

Здесь важно подчеркнуть, что процесс исчезновения адаптационного структурного следа на своем заключительном этапе идет медленнее, чем вначале; часто в скрытой форме адаптационные следы сохраняются в организме весьма длительное время. Наиболее четко это явление выражено для высших долговременных адаптационных реакций, основанных на памяти мозга; в этой области хорошо известно «оживание» давно неиспользуемых навыков, «забытых» иностранных языков и т. д. Более высокая устойчивость адаптационных структурных следов, фиксированных в головном мозге, по сравнению со следами более простых адаптационных реакций проявляется, в частности, в том, что в процессе деадаптации после полного прекращения физических нагрузок аэробная мощность организма и связанная с ней выносливость постепенно исчезают, а специальные навыки — умение осуществлять определенное упражнение, сохраняются довольно долго и нередко могут быть продемонстрированы уже детренированным человеком.

Вопрос о длительности сохранения системного структурного следа при относительно простых формах долговременной адаптации, основанных на долговременной памяти (см. гл. III), является в литературе предметом дискуссии.

Так, по данным Ю. А. Моторина [1971], после 14-дневной адаптации в горах на высоте 2500 м адаптационные изменения в системе дыхания у спортсменов претерпевали полное обратное развитие в течение 45 дней на равнине; после 30-дневного пребывания в горах адаптационные изменения сохранялись и на 45-й день деадаптации.

М. Т. Туркменов и Д. И. Иманкулов [1975] сообщают о сохранении в течение 60 дней повышенной физической работоспособности и полезных изменений гемодинамики, достигнутых испытуемыми в результате 40-дневной адаптации на высоте 4000 м.

Улучшение выполнения физической нагрузки на велоэргометре после 30-дневной адаптации в горах на высотах 2100—4700 м регистрировалось на 8-й день деадаптации и отсутствовало при следующем тестировании на 90-й день деадаптации [Коротаев и др., 1974].

По данным М. М. Миррахимова и соавторов [1972], максимально переносимая степень острой гипоксии — так называемый «высотный потолок» — сохранялся у крыс значительно увеличенным после 15- и 30-дневной адаптации в горах на высоте 3200 м в течение 30 дней последующей деадаптации, а после 45- и 60-дневной адаптации на высоте 4000 м — в течение 60 дней. Повышение «высотного потолка» у крыс, достигнутое в результате 30-дневной адаптации в барокамере, претерпевало обратное развитие менее чем за 30 дней [Корольков, Савилов, 1971]. В этих работах адаптация к высотной гипоксии проводилась на разных высотах и имела различную длительность, однако все данные как будто указывают на довольно длительное (в течение 30—60 дней) сохранение приобретенных адаптированным организмом полезных изменений. В других исследованиях приводятся более короткие сроки сохранения адаптационных изменений в период деадаптации.

После 14-дневной адаптации в барокамере на «высоте» 7000 м адаптационное повышение выживаемости мышей, крыс и морских свинок после значительных перегрузок в центрифуге сохранялось в течение 10 дней после окончания адаптации и отсутствовало при тестировании на 11- и 18-й день [Васильев, Углова, 1967]. Повышение «высотного потолка» у мышей, достигнутое в результате горной 30-дневной адаптации на высоте 2000—3800 м, исчезало на 12—14-й день деадаптации, а этот же эффект после окончания 14-дневной барокамерной тренировки на «высоте» 3000—7000 м исчезал на 18-й день [Васильев и др., 1968]. Повышенное содержание эритроцитов и рост гемоглобина в этом случае сохранялись лишь 7—9 дней.

Подобные данные приводятся в работе Е. В. Логиновой [1968], где после 30-дневной адаптации в горах на высоте 2000—3800 м значительное повышение «высотного потолка» у мышей сохранялось в течение 10—12 дней, а у крыс — 7—12 дней. Адаптационное увеличение числа эритроцитов и содержание гемоглобина в крови в течение 7 дней деадаптации возвращались к нормальному уровню.

В. И. Корольков и соавторы [1973] показали, что через сутки после 30-дневной адаптации крыс в барокамере на «высоте» 3000—7000 м наблюдается повышение устойчивости животных к острой гипоксии. При этом острая гипоксия приводила к меньшему, чем в контроле, накоплению лактата и сохранению большего содержания КФ в мозге адаптированных животных. Через 10 дней после окончания адаптации накопление лактата и понижение содержания КФ в ответ на острое гипоксическое воздействие у предварительно адаптированных животных был таким

же, как у контрольных. Адаптационные изменения крови в этот срок также уже не обнаруживались.

Разумеется, различные результаты, полученные в этих работах, в значительной мере зависят от различий в достигнутой адаптации и критериях оценки как адаптации, так и деадаптации. Однако, несмотря на это, как будто можно отметить по меньшей мере три момента: *во-первых, обратное развитие адаптации, основанной на элементарной, донервной памяти, происходит быстрее, чем обратное развитие высших адаптационных реакций, основанных на памяти мозга; во-вторых, после длительной и устойчивой адаптации деадаптация развивается медленнее, чем после кратковременной; в-третьих, исчезновение системного структурного следа в различных звеньях системы, ответственной за адаптацию, происходит неодновременно — гетерохронно.*

Процесс исчезновения структурного следа адаптации и самой адаптации с возвратом к условной норме, соответствующей данному виду и периоду онтогенеза, по существу своему не может быть обозначен иначе, чем физиологическая деадаптация. Эту деадаптацию следует отличать от ситуации, вызванной специальными условиями гипокинезии и невесомости, при которых процесс начинается в нормальном организме и ведет к необычному снижению массы и мощности ключевых структур клеток, снижению против нормы эффективности целых функциональных систем. Такая деадаптация является очевидной предпосылкой многих заболеваний и, по-видимому, может быть обозначена как патологическая деадаптация.

Патологическая деадаптация развивается на основе тех же молекулярных механизмов, что и физиологическая, но количественно результат ее существенно снижает функциональные возможности органов и систем. Это особенно убедительно показано применительно к деадаптации к физическим нагрузкам, возникающей в результате длительной гипокинезии.

В соответствии с развиваемым представлением о решающей роли взаимосвязи функции и генетического аппарата в механизме адаптации и деадаптации существо явлений при гипокинезии состоит в том, что снижение нагрузки на функциональную систему, ответственную за двигательные реакции организма, и в частности на сердце и скелетные мышцы, снижает функцию клеток, образующих эту систему. В ответ на это активность различных транскриптов генетического аппарата клеток уменьшается далеко не в одинаковой степени. В наибольшей степени снижается активность транскриптов, кодирующих короткоживущие белки, и, как результат, развивается избирательная атрофия короткоживущих мембранных структур клеток, ответственных за рецепцию медиаторов и гормонов, ионный транспорт и энергообеспечение. Поскольку эти структуры составляют лишь небольшую часть клеточной массы, но являются необходимым звеном жизнедеятельности клетки, гипокинезия в определенной стадии ее развития может характеризоваться сравнительно небольшим

снижением массы, и резким падением функциональных возможностей сердца и скелетных мышц. Иными словами, если изложенная выше теория верна, то при деадаптации должны наблюдаться: сравнительно небольшая атрофия сердечной и скелетной мышц; резкое уменьшение массы сарколеммальных, саркоплазматических и в меньшей мере митохондриальных мембран в мышечных клетках; значительное снижение функциональных возможностей мышц. Это соответствует основному, развиваемому в этой книге представлению о том, что *адаптационное увеличение мощности органов и систем действительно может быть обеспечено генетически детерминированным увеличением массы преимущественно короткоживущих клеточных структур, а в основе снижения мощности органов и систем при интересующей нас патологической деадаптации лежит противоположная ситуация — избирательная атрофия короткоживущих мембранных структур клеток.*

Надо иметь в виду, что предпосылкой болезни может стать не только глубокая заведомо патологическая деадаптация. Возможны ситуации, когда определенную роль в развитии патологических состояний приобретает процесс физиологической деадаптации. Одна из ситуаций такого рода наблюдается, когда организм, в течение всей жизни адаптированный к определенному фактору или комплексу факторов, на позднем этапе онтогенеза меняет условия жизни и утрачивает системный структурный след, составляющий основу адаптации. При попытке вернуться к прежним условиям жизни, т. е. реализовать адаптацию, оказывается необходимым восстановить прежний системный структурный след путем активации синтеза нуклеиновых кислот и белков. Однако в условиях старения активность генетического аппарата дифференцированных клеток и соответственно обновление структур снижены — организм не может построить все необходимые структуры — «структурная цена» адаптации оказывается слишком высокой.

По-видимому, такого рода ситуация лежит в основе многих случаев хронической высотной болезни, которая развивается у пожилых горцев Перуанских Анд, когда они после пребывания на равнине возвращаются на высоту 4000 м. Эта болезнь, которую Хуртадо [Hurtado, 1960] обозначил как утрату естественной адаптации людьми, которые родились и всегда жили в горах, проявляется снижением внешнего дыхания — гиповентиляцией и компенсаторной мобилизацией кровотока и кровообращения. При исследовании механизма гиповентиляции выяснилось, что у больных хронической горной болезнью снижена степень гипервентиляции, возникающей в ответ на введение углекислоты, т. е. уменьшена чувствительность дыхательного центра по отношению к CO_2 . На этой основе Хуртадо предположил, что изнашивание нейронов дыхательного центра составляет основной механизм хронической высотной болезни. При адаптации к гипоксии дыхательный центр осуществляет умеренную, но непрерывную

гиперфункцию и является объектом действия гипоксемии. Оба эти фактора через дефицит энергии могут активировать генетический аппарат нейронов и вызывать там активацию синтеза нуклеиновых кислот и белков. Это увеличение синтеза, по-видимому, не является бесконечным, так как повторная активация генетического аппарата самых различных дифференцированных клеток, и в том числе нейронов, может завершаться исчерпанием их способности синтезировать РНК и белки, т. е. истощением [Hamberger, Hyden, 1949; Hyden, 1962]. Такое локальное изнашивание дифференцированных клеток, осуществляющих длительную гиперфункцию, составляет, как указывалось выше, основу ряда болезней.

Можно представить себе, что это изнашивание наиболее вероятно, когда активация генетического аппарата, необходимая для восстановления структурного базиса адаптации, повторяется многократно и происходит в условиях старения.

Таким образом, именно в пожилом возрасте утрата долговременной адаптации, которая в будущем может оказаться необходимой, представляет наибольший риск.

Поддержание структурных основ необходимой в будущем адаптации путем сравнительно небольших периодических нагрузок на ответственную функциональную систему представляет собой несоизмеримо более экономный вариант процесса, чем многократное повторение циклов деадаптация — реадаптация, так как каждый такой цикл имеет достаточно высокую структурную цену.

Резюмируя, надо подчеркнуть, что процесс деадаптации является выражением обратимости любой долговременной адаптации, составляет необходимую предпосылку формирования новых адаптационных реакций организма и изменений всего фенотипа в соответствии с требованиями среды. Этот процесс обеспечивается редукцией системного структурного следа адаптации путем снижения синтеза нуклеиновых кислот и белков на основе механизма взаимосвязи между функцией и генетическим аппаратом клеток, образующих функциональную систему, ответственную за адаптацию, а также за счет рассмотренных выше молекулярных механизмов ускоренной деградации структур. При этом раньше всего и в наибольшей мере атрофируются короткоживущие мембранные структуры клетки, увеличенная мощность которых составляет существо адаптации и адаптационного увеличения функциональных возможностей. При физиологической деадаптации этот процесс обеспечивает возврат организма от адаптации к некоторой условной норме, а при дальнейшем прогрессировании он приводит к избирательной атрофии ключевых структур клетки, глубокому нарушению функций и может быть обозначен как патологическая деадаптация. Таким образом, деадаптация, так же как и адаптация, обладает лишь относительной биологической целесообразностью.

**Роль стресс-синдрома
в формировании системного структурного следа,
соотношение специфического
и неспецифического компонентов адаптации,
основные стадии адаптации**

При любом существенном для организма изменении в окружающей среде закономерно реализуется стресс-синдром, который составляет неотъемлемый компонент срочного этапа адаптации ко всем без исключения факторам. Этот синдром не просто предшествует долговременной адаптации, а играет важную роль в ее становлении. Именно данное обстоятельство делает обоснованным (более того, замечательно точным) термин «общий адаптационный синдром», которым в свое время обозначил стресс Селье [1960].

Главное содержание общего адаптационного синдрома, как известно, составляет значительное возбуждение высших вегетативных центров и, как следствие, адренергической и гипофизарно-адреналовой систем. В результате реализуется эффект высоких концентраций катехоламинов и глюкокортикоидов. Оба эти фактора обладают в организме широким диапазоном действия, главная черта которого состоит в мобилизации энергетических и структурных ресурсов организма. Действительно, катехоламины закономерно увеличивают минутный объем сердца, вызывают мобилизацию гликогенного резерва печени и гипергликемию, липолиз и увеличение содержания жирных кислот в крови и соответственно увеличивают приток кислорода и субстратов окисления к тканям. Глюкокортикоиды, действуя на генетическом уровне, активируют глюконеогенез и трансаминирование, а тем самым преобразование аминокислот в глюкозу — структурного резерва организма в энергетический. В целом вызванный любым фактором среды стресс внешне выглядит как генерализованная реакция мобилизации, охватывающая весь организм.

Однако элементарный анализ показывает, что простой мобилизацией структурных и энергетических ресурсов роль стресса в развитии адаптации не ограничивается. Существуют по меньшей мере три эффекта стресса, которые выходят за рамки такой мобилизации.

Первый из этих эффектов состоит в том, что на самом деле мобилизация энергетических ресурсов при стрессе сочетается с неравномерным их распределением. Так, известно, что состояние готовности к борьбе и особенно самой борьбы характеризуется у животных не только общей мобилизацией дыхания, кровообращения, но также значительным сужением сосудов органов брюшной полости и неактивных мышц при одновременном расширении сосудов активных мышц [Adams et al., 1971; Вальдман, 1975]. Этот факт однозначно свидетельствует, что возникший в результате реакции мобилизации избыток кислорода, глюкозы и жирных кислот избирательно направляется в системы, осуществляющие увеличенную функцию.

Применительно к действию глюкокортикоидов эта неравномерность распределения освободившихся во время стресса ресурсов выступает еще более однозначно. Катаболический эффект глюкокортикоидов, как известно, состоит в том, что в мышечной, соединительной, лимфоидной, жировой ткани и коже эти гормоны тормозят синтез белка и нуклеиновых кислот и активируют распад белка; в результате в крови значительно возрастает количество свободных аминокислот. Давно уже отмечено, что на фоне этого генерализованного катаболического эффекта глюкокортикоиды реализуют в печени анаболический эффект, а именно активируют синтез системы белков — ферментов, специфически ответственных за неоглюкогенез, трансаминирование, а также синтез альбумина плазмы крови [Юдаев и др., 1976]. Очевидно, при этом для активации синтеза белка в печени используются аминокислоты, освободившиеся при разрушении структур других органов и в избытке имеющихся в крови.

В настоящее время имеются факты, которые позволяют предположить, что такой эффект перераспределения структурных ресурсов в форме аминокислот и, возможно, нуклеотидов и других соединений составляет характерную черту стресс-синдрома, а может быть, и существенное биологическое содержание этого неспецифического компонента адаптации.

Действительно, хорошо известно, что при первых значительных физических нагрузках у животных развивается стресс-синдром: повышается концентрация кортикостерона в крови, возникают отрицательный азотистый баланс, эозинопения, инволюция тимуса, в некоторых случаях язвенные поражения желудка. Одновременно в сердце [Caldarera et al., 1974], скелетных мышцах [Шейтанов, 1973] возникает выраженная активация синтеза нуклеиновых кислот и белков, в результате которой в мышечных клетках увеличивается масса митохондриальных структур и развивается выраженная общая гипертрофия.

Вполне аналогичным образом создание хирургическим путем значительного стеноза устья аорты у животных сопровождается развитием стресс-синдрома с выраженной атрофией тимуса, который почти полностью освобождается от тимоцитов. На этом фоне реализуется громадная активация синтеза нуклеиновых кислот и белков в сердечной мышце, сердце быстро гипертрофируется [Меерсон, 1968].

Выражением роли стресса в перераспределении структурных ресурсов и, более того, выражением их сосредоточения в системах, ответственных за адаптацию, являются хорошо известные данные, что при попадании в новую, чреватую опасностью обстановку или введении в организм нового чужеродного антигена на фоне более или менее выраженного стресс-синдрома формируются новые оборонительные условные рефлексы или специфический иммунитет к новому антигену. Необходимым звеном обоих этих процессов является активация синтеза нуклеиновых кислот и белков в определенной системе нейронов или в определенных систе-

мах иммуногенеза. Очевидно, активация эта потенцируется избытком субстратов окисления и биосинтеза, который возникает благодаря катаболическому действию стрессорных гормонов в большинстве тканей.

Эти и другие аналогичные факторы приводят к мысли, что при стресс-синдроме происходит не просто мобилизация энергетических и структурных ресурсов организма, а их дискриминативное перераспределение, или, проще говоря, передача из систем, не участвующих в адаптации к данному конкретному фактору, в системы, специфически ответственные за эту адаптацию. Благодаря такому перераспределению кислород, субстраты окисления, а также предшественники, используемые для синтеза нуклеиновых кислот и белков, направленно поступают в системы, осуществляющие адаптационную гиперфункцию, — в системы, где формируется структурный след, который в будущем составит основу долговременной адаптации.

Второй эффект стресс-синдрома в формировании системного структурного следа, составляющего основу долговременной адаптации, состоит в том, что катехоламины, глюкокортикоиды и, возможно, другие гормоны, секреция которых возрастает при стрессе, обладают прямым влиянием на метаболизм и формирование структур в клетках систем, ответственных за адаптацию. Это прямое влияние стресс-реализующих систем на процесс формирования системного структурного следа в дальнейшем подробно рассмотрено на примере формирования временной связи и вышших адаптационных реакций организма (гл. IV).

Наконец, третий эффект стресса, не укладывающийся в рамки простой мобилизации ресурсов организма, обусловлен тем, что вслед за любым достаточно интенсивным, но четко завершившимся стрессорным воздействием развивается установленное недавно в нашей лаборатории явление постстрессорной активации синтеза нуклеиновых кислот и белков во всех или по меньшей мере в большинстве органов и тканей.

В экспериментах, выполненных совместно с В. И. Павловой, явление это наблюдалось после 6-часового эмоционально-болевого стрессорного воздействия, осуществлявшегося в форме так называемого невроза тревоги, подробно описанного ниже (см. гл. V). Через 2 часа после этого воздействия проявляется хорошо известный катаболический эффект стресса, выразившийся снижением интенсивности синтеза и содержания РНК и белка в мозге и внутренних органах. Через 24—48 час в тех же органах в яркой форме развивалась противоположная, анаболическая фаза реакции, а именно выраженная активация синтеза рибосомальной, транспортной РНК и белка, приводившая к увеличению содержания РНК и белка в расчете на орган. Так, например, снижение содержания РНК на орган в катаболической фазе реакции составляло в сердце 24,5%, в мозге — 22, в печени — 23,5, в тимусе — 29, в семенниках — 38 и наконец, в селезенке — 47%. Увеличение содержания РНК 2 суток спустя — в анаболической

фазе реакции — составляло в мозге 20%, в сердце — 27, в печени — 48, в селезенке — 47, в тимусе — 25 и в семенниках — 30%. Интенсивность синтеза белка во всех этих органах в соответствии с известной закономерностью была изменена пропорционально содержанию РНК. Длительность постстрессорной активации биосинтеза составляла 4—6 суток.

Таким образом, анаболическая фаза стрессорной реакции является значительной, генерализованной активацией синтеза нуклеиновых кислот и белков. Активация эта более длительна, чем катаболическая фаза стресс-синдрома и может играть важную роль в структурном обеспечении физиологических функций организма. В плане нашего изложения существенно, что постстрессорная активация биосинтеза, обусловленная, по-видимому, специализированным гормональным механизмом, может потенцировать формирование системного структурного следа при долговременной адаптации. Действительно, стресс-синдром закономерно реализуется в начале действия на организм любого фактора среды, и, следовательно, анаболическая фаза этого синдрома по времени накладывается на гиперфункцию системы, специфически ответственной за адаптацию. В клетках этой системы активация биосинтеза, возникающая вследствие гиперфункции — на основе рассмотренной взаимосвязи между функцией и генетическим аппаратом, может суммироваться с гормонально обусловленной постстрессорной активацией биосинтеза. Вероятный итог этой суммации состоит в увеличении темпа формирования системного структурного следа.

В соответствии с таким пониманием роли стресса в формировании долговременной адаптации находится известный факт, что при повторном действии на организм сильных раздражителей стресс-синдром постепенно угасает по мере того, как формируется системный структурный след, составляющий основу адаптации. Так, при повторных физических нагрузках подъема содержания кортикостерона в крови становятся все меньше по мере того, как увеличиваются мощность системы митохондрий в скелетных мышцах и максимальная длительность нагрузки, которую могут реализовать животные [Виру, 1974; Fitts et al., 1975].

Аналогично при первом предъявлении человеку ответственной задачи, требующей быстрого решения, наблюдается много ошибок и развивается достаточно выраженный стресс-синдром. При повторении этой ситуации, по мере того как в мозге формируется системный структурный след, составляющий основу вновь образованных связей и навыков, ошибки постепенно исчезают, а стресс-синдром становится излишним и угасает [Рисслер, 1970]. Следовательно, на этапе срочной адаптации и в процессе превращения ее в адаптацию долговременную значение стресс-синдрома состоит в том, что этот неспецифический, реализующийся при действии на организм самых различных факторов компонент адаптации потенцирует формирование системного

структурного следа, составляющего основу специфической адаптации к конкретному фактору или ситуации среды.

Таким образом, мы пришли к представлению о том, что системный структурный след, составляющий основу специфической адаптации, и неспецифический стресс-синдром неразрывно связаны между собой, т. е. координированы в рамках единой приспособительной реакции организма. Это представление о механизме фенотипической адаптации суммировано схемой на рис. 11.

На схеме показано, что нарушение гомеостаза, вызванное фактором внешней среды, или сигнал о том, что такие нарушения возможны в будущем, через высшие регуляторные механизмы активизирует системы, ответственные за адаптацию. В результате возникают два явления: во-первых, мобилизация функциональной системы, специфически ответственной за адаптацию к данному фактору, и, во-вторых, неспецифический стресс-синдром. В дальнейшем система специфической адаптации осуществляет увеличенную функцию и доминирует в жизнедеятельности организма. На основе связи между функцией и генетическим аппаратом и при потенцирующем влиянии стресс-синдрома в клетках этой доминирующей системы формируется структурный след, который существенно повышает ее мощность. Развивается надежная и долговременная адаптация, которая устраняет первоначальные нарушения гомеостаза, делает излишним стресс-синдром.

Основой увеличения функциональных возможностей системы, ответственной за адаптацию, является при этом изменение соотношения клеточных структур, развивающееся в процессе формирования системного структурного следа, — избирательное увеличение массы и мощности структур, ответственных за управление, ионный транспорт, энергообеспечение. Именно этот сдвиг, как было подробно показано выше, обеспечивает не только большую мощность, но и экономичность ответственной за адаптацию системы, высокую реактивность ее звеньев к управляющим сигналам.

В ходе индивидуальной жизни организм сталкивается с целой совокупностью факторов окружающей действительности; в результате на основе рассмотренного только что механизма формируется не один структурный след, а сложная совокупность системных структурных следов, которые глубоко меняют облик организма — формируют его фенотип в соответствии с требованиями среды. При этом сформировавшийся однажды системный структурный след и адаптация к определенному фактору среды не вечны. По мере изменений в среде меняется спектр адаптационных реакций организма — на смену сложившемуся набору долговременных адаптационных реакций более или менее постепенно приходит новый набор. Это происходит, как было показано, через процесс деадаптации, в ходе которого путем снижения синтеза нуклеиновых кислот и белков и активации процесса деградации структур исчезают, стираются сложившиеся ранее системные структурные следы. Стресс-синдром, составляющий

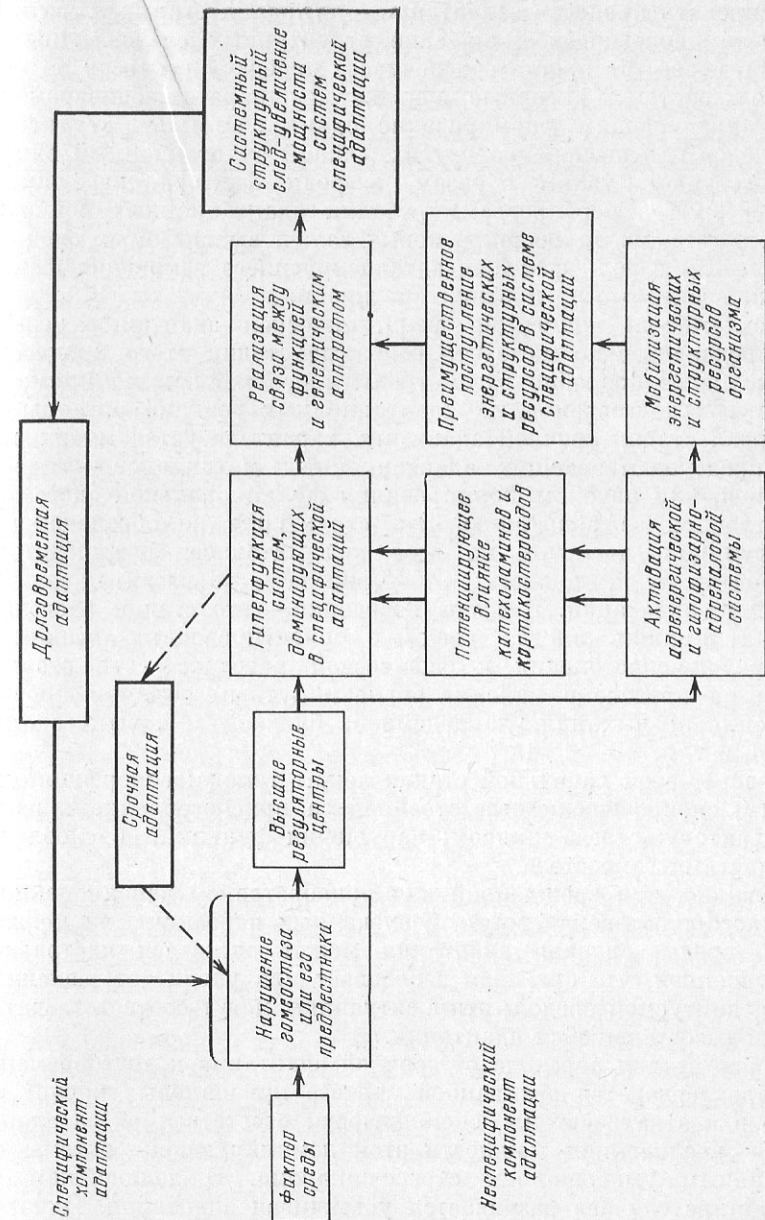


Рис. 11. Схема механизма фенотипической адаптации
Объяснения в тексте

необходимое начальное звено любой новой адаптации, за счет своего катоболического эффекта, очевидно, должен одновременно потенцировать процесс деадаптации — стирания старых, утративших свое биологическое значение структурных следов. Иными словами, стресс не просто обеспечивает передачу ресурсов из неактивных систем в активные, а является аппаратом, одновременно катализирующим формирование одних системных структурных следов и исчезновение других. Общий адаптационный синдром выступает, таким образом, в роли фактора, играющего важную роль в перепрограммировании адаптационных возможностей организма на решение новых задач, выдвигаемых средой, и тем самым в роли фактора, катализирующего изменения фенотипа, наблюдаемые на протяжении жизни.

Предлагаемая концепция фенотипической адаптации позволяет предварительно наметить основные стадии этого процесса, которые более подробно рассмотрены в дальнейшем на примере конкретных долговременных адаптационных реакций организма.

Первая стадия срочной адаптации характеризуется мобилизацией предсуществовавших адаптационных механизмов — гиперфункцией, или началом формирования функциональной системы, ответственной за адаптацию. Эта структурно не обеспеченная гиперфункция, несмотря на свое недостаточное совершенство, дает организму возможность «продержаться» до развития долговременной адаптации. В сфере поведения — это стадия расточительных и лишь иногда удачных ориентировочных реакций; в сфере приспособления к физической нагрузке — это стадия работы на пределе с максимальным минутным объемом кровообращения и дыхания, лакцедемией, близкой к критическому уровню, и т. д.

В основе этой начальной стадии лежит триада: гиперфункция системы, специфически ответственной за приспособление к данному фактору; стресс-синдром; нарушения функций, обусловленные сдвигами гомеостаза.

Очевидно, при врожденной или приобретенной неполноценности какого-либо звена систем, вовлеченных в реакцию на новый фактор среды, срочная адаптация может оказаться настолько несовершенной, что организм заболевает или уходит от решения задачи, диктуемой средой; этим ситуациям могут соответствовать болезни несостоявшейся адаптации.

Вторая стадия перехода от срочной адаптации к долговременной характеризуется активацией синтеза нуклеиновых кислот и белков в клетках системы, специфически ответственной за адаптацию, — увеличением мощности этой доминирующей системы и постепенным уменьшением стресс-синдрома. В дальнейшем в большинстве случаев развивается устойчивая адаптация. Однако переходная стадия может затягиваться в так называемых безвыходных ситуациях, когда действующий на организм фактор чрезмерно силен или когда ситуация, возникшая в окружающей среде, слишком сложна, а потому требуемая приспособительная

реакция оказывается неосуществимой. В подобных ситуациях эффективная функциональная система не реализуется, системный структурный след в ней не формируется.

В результате первоначальные нарушения гомеостаза сохраняются, а стимулируемый ими стресс-синдром достигает чрезвычайной интенсивности и длительности. Именно в этой ситуации данный синдром может превращаться из инструмента адаптации в инструмент повреждения и возникают многочисленные стрессорные заболевания, подробно рассматриваемые в дальнейшем (см. гл. V).

Третья стадия сформировавшейся долговременной адаптации характеризуется наличием системного структурного следа, отсутствием стресс-синдрома и совершенным приспособлением к определенному фактору или ситуации. При чрезмерно длительной и направленной адаптации такого рода доминирование определенной системы в соответствии с основным принципом доминанты может привести к одностороннему развитию организма. Так, доказано снижение структурного резерва печени и почек при адаптации животных к физическим нагрузкам или развитие иммунодефицитного состояния при адаптации к гипоксии. Такое «разоружение» определенных систем организма может стать предпосылкой болезней одностороннего развития (см. гл. IV).

Четвертая стадия изнашивания и функциональной недостаточности не является обязательной, развивается лишь при чрезмерной напряженной адаптации и характеризуется тем, что большая нагрузка на системы, доминирующие в процессе адаптации, приводит к чрезмерной гипертрофии их клеток и, как следствие, к нарушениям структуры и функций. Это, как показано, может произойти за счет двух механизмов. Первый из них состоит в том, что при большой гипертрофии рост клеток оказывается несбалансированным и сопровождается избирательным отстаиванием массы структур, ответственных за восприятие сигналов управления, ионный транспорт, энергообеспечение. Такая ситуация, в известном смысле противоположная структурному комплексу оптимальной адаптации, в деталях изучена для большой гипертрофии сердца, где она приводит к депрессии сократительной функции (см. гл. III).

Второй механизм состоит в том, что после длительного периода гиперфункции и гипертрофии в нервных центрах, эндокринных железах и исполнительных органах может развиваться своеобразный комплекс «локального изнашивания», выражающийся снижением синтеза нуклеиновых кислот и белков, нарушением обновления структур, гибелью части клеток и развитием органического склероза (см. выше).

Структурная цена адаптации

По ходу изложения в этой главе мы нередко пользовались выражением «цена адаптации», которое ввели в употребление в одной из ранее опубликованных работ [Меерсон, 1973]. Струк-

турная цена адаптации — это то количество структур, т. е. молекул нуклеиновых кислот и белка, которое организм должен дополнительно синтезировать для того, чтобы осуществить данную адаптационную реакцию. Понимаемая таким образом «структурная цена» складывается, во-первых, из молекул, которые дополнительно распадаются в начальной, срочной, т. е. стрессорной, фазе адаптационной реакции и должны быть ресинтезированы по мере формирования устойчивой адаптации; во-вторых, из приращения массы структур (т. е., по существу, популяции молекул), которое обычно наблюдается в переходной и устойчивой стадиях процесса, когда развивается гипертрофия органов; в-третьих, из ускоренного обновления структуры, ответственной за адаптацию системы, которое может сохраняться в течение всего периода адаптации. Имеющиеся экспериментальные данные позволяют количественно оценить структурную цену адаптации. Так, совместно с В. И. Павловой было показано, что интенсивное эмоционально-болевое стрессорное воздействие в форме так называемого невроза тревоги (см. гл. V) существенно увеличивает распад и ресинтез РНК в большинстве органов животных. Например, длительность полужизни рибосомальной РНК уменьшается в мозге с 9,3 до 8 суток, в сердечной мышце — с 6,9 до 5,2, в печени — с 5,3 до 3,8, в тимусе — с 6,8 до 5,2 и в семенниках — с 5,0 до 3,4 суток. Длительность полужизни суммарного белка также снизилась в мозге с 15,5 до 10,2 суток, в сердечной мышце — с 12,5 до 9,3, в печени — с 7,0 до 4,5, в тимусе — с 8,6 до 4,8 и в семенниках — с 12,0 до 9,4 суток.

Существенно, что в этих экспериментах само эмоционально-болевое воздействие было однократным и продолжалось 6 час, а отмеченное укорочение жизни и соответственное ускоренное обновление РНК и белков было установлено на основе изучения в течение 11 суток динамики выхода меченых предшественников, введенных в организм и включившихся в РНК и белок перед стрессорным воздействием.

Таким образом, даже однократное стрессорное воздействие значительно укорачивает жизнь клеточных структур, делает необходимым ускоренный их ресинтез в течение длительного времени, т. е. имеет высокую структурную цену; именно поэтому многократные воздействия такого рода играют роль в изнашивании организма в процессе старения.

Еще более определенно может быть выявлена структурная цена адаптации непосредственно в тех органах, где за счет активации синтеза нуклеиновых кислот и белков формируется системный структурный след. Так, при изучении приспособления сердца к непрерывной нагрузке — его компенсаторной гиперфункции (см. выше) — показано, что с самого начала этого процесса распад РНК в миокарде резко ускорен, но ее общее содержание, несмотря на это, возрастает, так как биосинтез РНК увеличен больше, чем ее распад. В итоге за первые 11 суток компенсаторной гиперфункции, вызванной сужением аорты, т. е. за период,

в течение которого развивается гипертрофия органа, количество РНК, синтезированной в сердечной мышце, оказывается в 2 раза больше, чем в контроле [Меерсон, 1975]. Аналогичная ситуация наблюдается при длительном и значительном увеличении функции любого другого органа или целой системы — во всех случаях долговременная адаптация обеспечивается ценой увеличения распада и еще более увеличенного биосинтеза нуклеиновых кислот и белков, т. е. имеет определенную структурную цену.

Количество РНК, которое может быть транскрибировано на матрицах РНК неделящихся дифференцированных клеток, не безгранично; не безгранично и количество молекул белка, которое может быть транслировано с каждой матрицы информационной РНК. Именно поэтому слишком длительная и напряженная долговременная адаптация, достигнутая слишком дорогой структурной ценой, может стать причиной локального изнашивания, или локального старения, — основой истощения адаптационных возможностей организма (см. выше).

В настоящее время приближенное, а в будущем более точное определение структурной цены каждой конкретной адаптационной ситуации имеет важное практическое значение. Можно выделить по меньшей мере пять ситуаций, когда структурная цена адаптации особенно велика.

Первая ситуация, имеющая громадную структурную цену, это, как было только что показано, тяжелый длительный стресс.

Второй ситуацией такого рода является начальная, или аварийная, стадия адаптации к действию любого фактора. В этой стадии, как было показано выше, прямой дефицит богатых энергией фосфорных соединений в клетках и катаболический эффект стрессорных гормонов приводит к значительному повреждению мембран и распаду других структур, что проявляется ферментемией, отрицательным азотным балансом и другими аналогичными сдвигами.

Третья ситуация наиболее ярко реализуется в переходной стадии адаптационного процесса, когда в ответ на нагрузку, гипоксию, холод или любой другой фактор, вызывающий дефицит энергии, развивается выраженная активация синтеза нуклеиновых кислот и белков и происходит увеличение массы клеточных структур в форме гипертрофии органов и целых функциональных систем. Понятно, что если возникшая устойчивая адаптация оказывается необходимой организму в течение всей последующей жизни или в течение длительного времени, то речь идет об относительно экономном расходовании структурного резерва. В том случае, когда фактор среды, к которому совершилась адаптация, в дальнейшем перестает действовать на длительный отрезок времени, а потом, после того как успела реализоваться деадаптация, начинает действовать вновь, системный структурный след формируется заново. Соответственно структурная цена адаптации оказывается весьма высокой.

Четвертая ситуация связана с рассмотренной уже ролью принципа доминанты в долговременной адаптации и состоит в том, что формирование выраженного системного структурного следа в доминирующей функциональной системе, ответственной за адаптацию (структурное преобладание этой системы), может сопровождаться той или иной степенью атрофии или функциональной несостоятельности других систем. Тогда при изменении в окружающей среде и внезапно возникшей нагрузке на эти несостоятельные системы там будут наблюдаться большой дефицит энергии, повреждения структур, а затем большая активация синтеза нуклеиновых кислот и белков. Иными словами, изменение адаптационной программы организма — его жизненного вектора — будет иметь значительную структурную цену.

Наконец, пятая ситуация состоит в том, что система, длительно доминирующая в напряженной, долговременной адаптационной реакции организма, может подвергаться прямому изнашиванию, т. е. вследствие истощения способности генетического аппарата дифференцированных клеток генерировать новые порции РНК и соответственно белка, образующего клеточные структуры. Итог этого процесса составляет развитие органного или системного склероза и функциональной недостаточности — рассмотренное выше явление локального старения перегруженных систем. Очевидно, вероятность такого исхода велика тогда, когда в процессе адаптации ярко выражены три первые, обозначенные выше ситуации: аккордный характер нагрузки; многократная утрата и последующее восстановление адаптации; наконец, чрезмерное доминирование и связанное с ним одностороннее развитие. Эволюционно детерминированное стремление организма к гармоничному реагированию на факторы окружающего мира составляет естественную профилактику этого исхода.

Существенно, что даже если все эти факторы: тяжелый стресс-синдром, аккордный характер нагрузки, повторная утрата адаптации, чрезмерно напряженное и длительное доминирование — сведены до минимума, то адаптация, протекающая в оптимальных условиях, все равно сопряжена с определенным дополнительным распадом и образованием клеточных структур, т. е. обладает определенной структурной ценой. Причем структурная цена адаптации может быть различной при равной интенсивности действия фактора среды, при равном режиме нагрузки. Действительно, как было показано выше, детерминированное средой увеличение физиологической функции активирует транскрипцию РНК и синтез белка через возникновение в клетке относительного дефицита АТФ; этот же дефицит является фактором, определяющим распад структур. Очевидно, при равной дополнительной нагрузке, при равном увеличении расхода АТФ в миофибриллах, мембранных насосах, секреторных гранулах концентрация АТФ может снижаться в разной степени в зависимости от мощности системы ее ресинтеза в клетке, прежде всего от мощности системы митохондрий и транспорта к ним субстратов и кислорода.

Так, при мощной системе ресинтеза АТФ, например у тренированных животных, концентрация АТФ и КФ при максимальной нагрузке на сердце снижается меньше, чем у нетренированных [Меерсон, Голубева, 1973], и соответственно не реализуется активация синтеза РНК и белка (см. рис. 2), менее выраженной должна быть и гипертрофия сердца.

Противоположная ситуация получится, если одновременно с дополнительной нагрузкой на орган ограничить мощность системы ресинтеза АТФ в его клетках недостатком кислорода. Такие опыты поставил Хюбнер [Hubner, 1967], который, прежде чем удалить одну почку, подвергал другую аноксии различной длительности. В результате компенсаторная гиперфункция оставшейся почки приводила к необычайно большой активации синтеза нуклеиновых кислот и белков. Иными словами, чем ниже мощность аппарата ресинтеза АТФ, чем больший дефицит АТФ возникает при нагрузке и чем большей активацией синтеза нуклеиновых кислот и белков и, как следствие, большей гипертрофией «расплачивается» организм за развивающуюся долговременную адаптацию — тем больше структурная цена этой адаптации. При большой мощности аппарата ресинтеза АТФ гипертрофия органа и соответственно структурная цена адаптации оказываются меньше.

Это означает, что при равной нагрузке меньше гипертрофируется орган, единица массы которого обладает способностью генерировать большее количество энергии в форме АТФ. Такой орган справляется с нагрузкой прежде всего за счет использования большого аэробного резерва наличной ткани и во вторую очередь за счет увеличения массы этой ткани. Высокие мощность и эффективность системы энергетического обеспечения предотвращают неэкономное расходование структурных ресурсов организма.

Такое представление соответствует результатам известных экспериментов Бейкерта [Beikert, 1954], который в течение 12 недель тренировал морских свинок плаванием, затем заставлял их плавать до полного истощения. Выяснилось, что раньше всего истощение наступило у животных, имевших наибольшую степень гипертрофии сердца. В том же плане следует понимать принципиально важные, на наш взгляд, результаты клинико-физиологических исследований А. Г. Дембо и соавторов [1973], которые показали, что среди людей, обладающих наиболее высокой тренированностью, а именно среди мастеров спорта и спортсменов I разряда, число лиц с клинически определяемой гипертрофией сердца относительно меньше, чем среди спортсменов II и III разрядов. По данным этой группы исследователей, среди спортсменов, тренирующихся более 10 лет и, следовательно, обладающих высокой устойчивостью к физическим нагрузкам, число людей с клинически определяемой гипертрофией меньше, чем среди спортсменов, тренирующихся в течение более коротких отрезков времени.

Оценивая эти данные, следует иметь в виду, что в естественных условиях мощность системы митохондрий на единицу массы клетки зависит не только от интенсивности предшествующих тренировок, но в значительной мере предопределена генетически. В полном соответствии с этим так называемая аэробная мощность — количество кислорода, потребляемого на 1 кг веса тела при максимальной работе, колеблется в широких пределах у нетренированных или одинаково тренированных людей. В такой же мере должна колебаться степень гипертрофии при равной нагрузке, будучи наибольшей при наименьшей мощности системы окислительного ресинтеза АТФ в мышечной ткани.

В целом изложенные факты можно резюмировать следующим положением: оптимальный вариант адаптации развивается при наиболее высокой мощности системы окислительного ресинтеза АТФ и характеризуется тем, что большие функциональные результаты адаптации сочетаются с умеренной гипертрофией клетки, т. е. оказываются достигнутыми минимальной структурной ценой. При этом реализация более или менее экономичной адаптации предопределена не только интенсивностью и режимом действия факторов среды, но также генетически детерминированными чертами организма.

Существенно, что упомянутые варианты перехода адаптации в болезнь не дают оснований для пессимистической оценки адаптации в целом, так как организму удается успешно приспособиться к большинству реальных ситуаций окружающей действительности. Это совершенство эволюционно детерминированных реакций организма определяется, во-первых, тем, что организм обладает системой поведенческих реакций, которые позволяют ему избежать чрезмерно длительного контакта с физическими и химическими факторами среды, создающими непосредственную нагрузку на функциональные системы, а тем самым удается избежать чрезмерно напряженной и длительной адаптации. Во-вторых, даже тяжелый и затянувшийся во времени стресс, в «безвыходных ситуациях», со временем угасает, так как организм обладает многообразными системами, ограничивающими стресс и предупреждающими стрессовые повреждения (см. гл. VI). Наконец, в-третьих, даже напряженная длительная адаптация к непрерывно действующему фактору среды далеко не всегда приводит к болезни, так как длительность отмеченной выше стадии устойчивой адаптации во многих случаях приближается к видовой продолжительности жизни организма. Такое могущество механизмов адаптации привело к тому, что преднамеренно развиваемую адаптацию давно уже эмпирически используют для профилактики болезней. Дальнейшее изучение механизмов адаптации и управление этими механизмами открывают в этом отношении существенные перспективы. Рассматриваемый далее процесс адаптации организма к высотной гипоксии позволяет конкретизировать развитое представление о стадиях адаптации и оценить возможности использования адаптации с целью профилактики.

ГЛАВА II

Развитие адаптации к гипоксии и ее использование с целью профилактики

Проблема адаптации к высотной гипоксии приобрела в последние десятилетия исключительное значение в биологии и медицине. Актуальность этой проблемы и широкий фронт работ, развернувшихся по ней во многих странах мира, предопределены необходимостью решения нескольких неотложных, выдвигаемых жизнью вопросов. Главные из них следующие: адаптация к высотной гипоксии значительного числа вновь прибывших в горы человеческих контингентов; адаптация к сочетанному действию высотной гипоксии и физических нагрузок; возможность на высоте сложных форм интеллектуальной деятельности, необходимой для управления современной аппаратурой; высотная болезнь в горах и деадаптация после спуска с гор. Наконец, не менее важной является проблема использования адаптации к гипоксии для профилактики заболеваний органов кровообращения и мозга, а также с целью повышения резистентности организма к самым различным неблагоприятным факторам.

Исследования Холдена и Пристли [1937], Баркрофта [1937], Н. Н. Сиротинина [1931—1966], О. Г. Газенко [1968], П. В. Васильева [1967, 1968], З. И. Барбашовой [1942, 1960, 1969] и наши собственные [Меерсон, 1973—1978] позволили нам выделить в сложной архитектуре адаптации к гипоксии по меньшей мере четыре уровня координированных между собой приспособительных механизмов.

1. Механизмы, мобилизация которых может обеспечить достаточное поступление кислорода в организм, несмотря на дефицит его в среде: гипервентиляция; гиперфункция сердца, обеспечивающая движение от легких к тканям увеличенного количества крови; полицитемия и соответствующее увеличение кислородной емкости крови.

2. Механизмы, делающие возможным достаточное поступление кислорода к мозгу, сердцу и другим жизненно важным органам, несмотря на гипоксемию, а именно: расширение артерий и капилляров мозга, сердца и т. д.; уменьшение диффузионного расстояния для кислорода между капиллярной стенкой и митохондриями клеток за счет образования новых капилляров и изменения свойств клеточных мембран; увеличение способности клеток утилизировать кислород вследствие роста концентрации миоглобина.

3. Увеличение способности клеток и тканей утилизировать кислород из крови и образовывать АТФ, несмотря на недостаток кислорода. Эта возможность может быть реализована либо за счет увеличения сродства конечного фермента дыхательной цепи — цитохромоксидазы к кислороду, как полагают некоторые исследователи, либо путем простого увеличения количества митохондрий на единицу массы клетки, либо за счет увеличения степени сопряжения окисления с фосфорилированием.

4. Увеличение анаэробного ресинтеза АТФ за счет активации гликолиза, оцениваемое многими исследователями как существенный механизм адаптации.

Простой анализ показывает, что эти основные факторы адаптации реализуются путем активации синтеза нуклеиновых кислот и белков и развития структурных изменений в системах, ответственных за адаптацию. Такая активация развивается во время адаптации к гипоксии в системах, ответственных за транспорт кислорода, т. е. в системе крови [Благовествова и др., 1968; Павлов, 1970; Naets, Wittek, 1969], легких [Меерсон, Богомолов, 1973; Богомолов, 1975], сердца [Меерсон, Помойницкий, Ямпольская, 1972а, б], а также в органах, не участвующих в транспорте кислорода, прежде всего в головном мозге [Меерсон, Майзелис, Малкин и др., 1969; Меерсон, Кранц и др., 1973; Ашмарин и др., 1976].

Важно подчеркнуть, что активация синтеза нуклеиновых кислот и белков не просто сопровождает адаптацию, а играет в ней роль необходимого звена. Это вытекает из результатов нашей работы, выполненной совместно с В. Б. Малкиным и Л. Н. Анануровой [1972] и свидетельствующей, что устранение активации синтеза при помощи ингибитора синтеза РНК актиномицина нарушает адаптацию, подавляет потребление кислорода организмом и ведет к гибели большинства животных.

Введение этого антибиотика в течение 5 дней между 20-м и 25-м днем адаптации в дозе 10 мкг/кг, не вызывающей гибели контрольных животных, приводило к гибели 65% адаптировавшихся крыс. У выживших крыс потребление кислорода нарушалось.

Как следует из данных табл. 7, у неадаптированных животных при первом подъеме на высоту 7000 м потребление O_2 снижалось примерно на 30%. В процессе адаптации этот дефицит потребления кислорода постепенно уменьшался, и к 25-му дню животные потребляли почти столько же кислорода, сколько и на уровне моря. Это явление, открытое Е. М. Крепсом и соавторами [1956], представляет собой яркое выражение адаптации организма к недостатку кислорода во внешней среде. После 5 дней введения актиномицина дефицит потребления кислорода вновь составлял 26%. Кроме того, у адаптированных животных под влиянием актиномицина развивалось другое важное явление — потребление кислорода снижалось не только в условиях барокамеры, но и на уровне моря. Таким образом, дефицит потребления

Таблица 7. Влияние актиномицина 2703 на потребление O_2 у интактных и адаптированных к высотной гипоксии животных

Серия опыта	Число животных	Потребление кислорода, мл/кг/час		
		на уровне моря	на высоте 7000 м	p
Контроль	20	2505±101	1687,5±101	<0,01
Контроль + актиномицин 2703	12	2290±186	1438,0±130	<0,01
Адаптация к гипоксии в течение 10 суток	12	2285,9±87	1847,9±180	<0,01
Адаптация к гипоксии в течение 25 суток	12	2274,6±56	2043,3±54	<0,02
Адаптация к гипоксии в течение 25 суток + актиномицин 2703	12	1741,4±147	1278,2±161	<0,05

Примечание. Снижение потребления кислорода в описываемых опытах не зависело от степени гипотермии, так как снижение ректальной температуры у животных, получавших и не получавших актиномицин, было примерно одинаковым.

кислорода при ингибировании синтеза РНК наблюдается и при отсутствии недостатка кислорода в окружающей среде — без увеличения нагрузки на функции внешнего дыхания и кровообращения. Это нарушение утилизации трудно объяснить повреждением транспортных систем. В связи с этим следует иметь в виду, что актиномицин, подавляя синтез РНК, повреждает структуру организма там, где этот синтез протекает наиболее интенсивно. Так, например, актиномицин подавляет образование митохондрий, вызываемое тироксином.

Не исключено, таким образом, что речь идет о нарушении биосинтеза митохондриальных структур и формирования митохондрий, т. е. об ингибировании образования органелл, которые в конечном счете определяют потребление организмом O_2 , ресинтез АТФ и играют ключевую роль в адаптации к гипоксии.

В целом изложенное означает, что активация синтеза нуклеиновых кислот и белков составляет необходимое звено адаптации к гипоксии.

Именно эта активация обеспечивает формирование системного структурного следа, составляющего основу долговременного приспособления к этому фактору. Анализ различных аспектов адаптации к гипоксии посвящена большая литература, и в частности ряд монографий на русском языке [Миррахимов, 1964, 1968, 1977; Меерсон, 1973; Малкин, Гиппенрейтер, 1977; и др.].

В соответствии с задачей настоящего изложения мы не будем дублировать эти обзоры, а ограничимся рассмотрением динамики развития адаптации к гипоксии, основных черт, которые характеризуют системный структурный след этой адаптации и использования адаптации к гипоксии с целью профилактики.

Системный структурный след и основные стадии адаптации к гипоксии

Приспособление организма к гипоксии в начальном своем этапе происходит существенно иначе, чем развитие адаптации к другим факторам среды. Отличие состоит прежде всего в том, что недостаток кислорода в среде в противоположность факторам, вызывающим двигательную активность, первично не действует на экстерорецепторы, а незаметно, исподволь вторгается во внутреннюю среду, приводя к гипоксемии и тем самым нарушая гомеостаз. Только после возникновения гипоксемии недостаток кислорода начинает действовать как раздражитель на хеморецепторы аортально-каротидной зоны, непосредственно на центры, регулирующие дыхание и кровообращение, а также на другие органы и вызывает таким способом по меньшей мере три связанных между собой комплекса явлений.

Во-первых, под влиянием гипоксемии возникает увеличение функции систем, специфически ответственных за транспорт кислорода из окружающей среды в организм и его распределение внутри организма, т. е. гипервентиляция легких, увеличение минутного объема сердца, расширение сосудов мозга и сердца, сужение сосудов органов брюшной полости и мышц, как следствие — повышение артериального давления и т. п.

Во-вторых, развивается активация адренергической и гипоталамико-адренальной систем, т. е. стресс-синдром. Этот неспецифический компонент адаптации играет роль в мобилизации аппарата кровообращения и внешнего дыхания, но вместе с тем проявляется резко выраженным катаболическим эффектом, т. е. отрицательным азотистым балансом, потерей веса, атрофией жировой ткани и т. д.

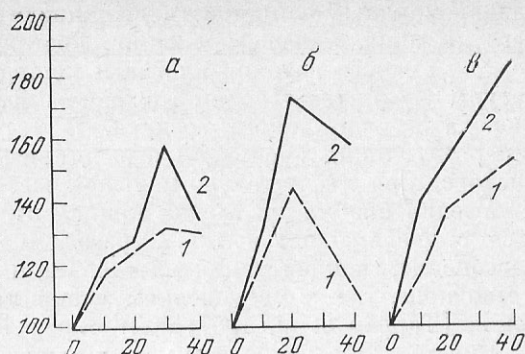
Наконец, третий комплекс явлений состоит в том, что, ограничивая ресинтез АТФ в митохондриях, острая гипоксия вызывает прямую депрессию функции ряда систем организма, и прежде всего высших отделов головного мозга, что проявляется нарушениями интеллектуальной и двигательной активности.

Это сочетание мобилизации систем, специфически ответственных за транспорт кислорода, и неспецифического стресс-синдрома с нарушением функции аппарата, контролирующего поведение и движение, составляет синдром, характеризующий первую стадию срочной, но во многом неполной адаптации к гипоксии.

Во второй, переходной стадии адаптации дефицит богатых энергией фосфорных соединений в клетках систем, осуществляющих увеличенную функцию и подвергающихся действию гипоксемии, вызывает активацию синтеза нуклеиновых кислот и белков. Эта активация биосинтеза охватывает в процессе адаптации к гипоксии необычайно широкий круг органов и систем и приводит к формированию обширного системного структурного следа, обладающего разветвленной архитектурой. Так, активация биосинтеза нуклеиновых кислот и белков в костном мозге становится

Рис. 12. Динамика концентрации РНК (1) и синтеза белка (2) в легких (а), сердце (б) и мозге (в) в процессе адаптации к гипоксии

По оси абсцисс — длительность адаптации к гипоксии, сутки; по оси ординат — концентрация РНК и интенсивность синтеза белка, % (по отношению к исходным величинам)



основой пролиферации клеток эритроидного ряда, в результате развиваются адаптационная полицитемия и увеличение кислородной емкости крови. Активация синтеза нуклеиновых кислот и белков в клетках легочной ткани приводит к гипертрофии легких и увеличению их дыхательной поверхности. Активация синтеза нуклеиновых кислот и белков в сердечной мышце приводит к развитию комплекса изменений, весьма близкого к тому, который наблюдается при физической нагрузке, т. е. к увеличению мощности адренергической регуляции сердца, значительному увеличению концентрации миоглобина, пропускной способности коронарного русла, а в целом — к увеличению мощности системы энергообеспечения сердца.

Активация синтеза нуклеиновых кислот и белков в головном мозге также закономерно реализуется при адаптации к гипоксии и, по-видимому, играет роль в развитии структурных изменений, которые дают мозгу возможность извлекать из гипоксемической крови необходимое количество кислорода.

Кривые на рис. 12 характеризуют динамику синтеза нуклеиновых кислот и белков в легких, сердце и мозге животных в процессе адаптации к периодическим воздействиям гипоксии в условиях барокамеры. Принципиально такая же активация показана в горах в условиях естественной высотной гипоксии. Существенно, что в процессе этой активации наряду с другими структурами образуются митохондрии и мультиэнзимные комплексы гликолиза, т. е. структуры, непосредственно ответственные за процесс преобразования энергии в доступную для функции форму АТФ.

Сочетание этой системной активации биосинтеза с убывающими, но еще сохранившимися проявлениями срочной адаптации составляет характерную черту переходной стадии.

Третья стадия устойчивой адаптации характеризуется завершением формирования системного структурного следа. Причем архитектура этого следа характеризуется несколькими чертами, которые играют решающую роль как в адаптации к гипоксии, так и в использовании этой адаптации с целью профилактики.

Первая черта такого рода состоит в увеличении мощности и

одновременно экономичности функционирования аппарата внешнего дыхания и кровообращения. Рост дыхательной поверхности легких, емкости грудной клетки и мощности дыхательной мускулатуры увеличивает объем вдоха и коэффициент утилизации кислорода из вдыхаемого воздуха. В результате первоначальная гипервентиляция уменьшается и организм получает необходимый кислород при сравнительно меньшей частоте дыхания.

Увеличение массы сердца при адаптации к гипоксии сочетается с увеличением в 1,5—2 раза емкости коронарного русла, повышением концентрации миоглобина и количества митохондрий в миокарде, т. е. с увеличением мощности системы энергообеспечения [Tarpan et al., 1957; Kerr et al., 1965; Ou, Tenney, 1970].

Вместе с тем наблюдаемые при адаптации полицистемия и увеличение кислородной емкости крови приводят к тому, что необходимый кислород может быть доставлен к тканям при меньшем минутном объеме; такое же экономизирующее значение может иметь при адаптации увеличение способности тканей экстрагировать кислород из протекающей крови. В итоге более мощное сердце функционирует в экономном режиме, а значит, обладает большим резервом.

Вторая черта системного структурного следа при адаптации к гипоксии состоит в том, что она обеспечивает снижение основного обмена и экономное использование кислорода тканями. Действительно, установлено, что при длительной адаптации к гипоксии развивается некоторое уменьшение выделения тиреотропного гормона гипофиза, уменьшение выделения тиреоидных гормонов и развитие в щитовидной железе структурных изменений, свидетельствующих о гипофункции [Симановский и др., 1973; Красновская, 1974; Калюжный и др., 1976; Martin et al., 1971]. Одновременно у людей и животных наблюдается снижение основного обмена [Pichetka, Luthard, 1959; Grover, 1963; Kollias et al., 1968; Baker, 1969], доказанное для всего организма, но проявляющееся также снижением потребления кислорода отдельными органами, например сердцем.

Факт снижения потребления кислорода сердцем при неизменной внешней работе имеет важное значение. Он свидетельствует о том, что при адаптации возрастает эффективность использования кислорода для сократительной функции. Иными словами, мы имеем сердце, которое потребляет на 30—40% меньше кислорода, но совершает обычную работу. Впервые это явление было открыто Морэ [Moret et al., 1972], который прямыми методами измерил потребление кислорода и функцию сердца горцев-аборигенов, проживающих на высоте 4000 м. Позже мы показали, что такое же повышение эффективности использования кислорода можно получить на сердце животных, адаптированных к гипоксии в условиях барокамеры [Меерсон, Ларионов и др., 1975]. Таким образом, повышение эффективности использования кислорода при адаптации к гипоксии следует считать доказанным по крайней мере применительно к сердцу.

Третья и весьма важная черта адаптации к высотной гипоксии состоит в глубоких изменениях нервной регуляции, выраженных как для высших отделов нервной системы, так и для регуляции кровообращения. Активация синтеза нуклеиновых кислот и белков, сохраняющаяся в головном мозге на определенной стадии устойчивой адаптации, как подробно показано в гл. IV, сопровождается как увеличением степени сохранения условных рефлексов, ускоренным переходом кратковременной памяти в долговременную и, что особенно важно, увеличением устойчивости мозга к чрезмерным раздражителям, конфликтным ситуациям, к эпилептогенам, галлюциногенам и т. д.

На уровне вегетативной и, в частности, адренергической регуляции при сформировавшейся адаптации к гипоксии также развиваются изменения. Важным изменением такого рода является увеличение мощности адренергической регуляции работы сердца, выражающееся гипертрофией симпатических нейронов, увеличением количества симпатических волокон в миокарде, а также отмеченным уже увеличением интенсивности и уменьшением длительности инотропного ответа сердца на норадреналин [Меерсон, 1973; Меерсон, Краузе и др., 1979]. Это явление сочетается со снижением миогенного тонуса резистивных сосудов и уменьшением их реакции на норадреналин [Меерсон, Салтыкова, 1977]. Такие изменения адренергической регуляции сердца и сосудистого русла обеспечивают положение, при котором увеличение минутного объема во время поведенческих реакций, во-первых, быстрее реализуется и завершается, а во-вторых, сопровождается меньшим повышением артериального давления, т. е. в целом является более экономным.

Четвертая черта системного структурного следа при адаптации к гипоксии, на которой необходимо остановиться, предопределяет важные изменения в регуляции водно-солевого обмена и сосудистого тонуса. Существо явления состоит в том, что при адаптации к гипоксии за счет не вполне ясного пока механизма совершенно закономерно развиваются частичная атрофия супраоптического ядра гипоталамуса, ответственного за образование антидиуретического гормона вазопрессина [Красновская, 1974] и достаточно выраженная атрофия клубочковой зоны надпочечников [Monge et al., 1969], которая осуществляет секрецию альдостерона. Эта адаптационная гипофункция супраоптического ядра и адаптационный гипоальдостеронизм закономерно сопровождаются стабильным снижением резерва натрия и воды в организме. Иными словами, содержание натрия и воды в организме адаптированных к гипоксии людей и животных стабильно уменьшено, отношение K/Na в плазме, эритроцитах, сосудистой стенке, наоборот, несколько увеличено [Меерсон, Барбараш, Шорин, 1977].

Такие сдвиги водно-солевого обмена в соответствии с современными представлениями об ионном транспорте могут сочетаться с уменьшением содержания кальция в клетках сосудов и в этом случае должны приводить к снижению миогенного компо-

нента сосудистого тонуса. Снижение содержания кальция в мускулатуре сосудов при адаптации к гипоксии пока не доказано, но снижение миогенного компонента сосудистого тонуса по мере развития адаптации даже к умеренной гипоксии, как только что было сказано, существует. Таким образом, адаптационная гипосекретия антидиуретического гормона, гипоальдостеронизм, уменьшение резерва натрия и воды, снижение миогенного компонента сосудистого тонуса составляют существенную черту адаптации к гипоксии.

Пятая черта системного структурного следа в настоящее время может быть сформулирована лишь предположительно и состоит в увеличении мощности тормозных и модуляторных систем организма, которые на уровне головного мозга синтезируют такие тормозные медиаторы, как ГАМК, глицин, дофамин, возможно энкефалины, а на уровне других тканей представлены системами простагландинов, антиоксидантов и т. д. В дальнейшем этот вопрос обсуждается подробнее.

Реализация системного структурного следа адаптации к гипоксии с его отмеченными чертами обеспечивает уменьшение степени гипоксемии, уменьшение гипервентиляции до весьма скромной степени, устранение мобилизации системы кровообращения, полное устранение стресс-синдрома, снижение до некоторого минимума активации синтеза нуклеиновых кислот и белков в системах транспорта кислорода, устранение нарушений интеллектуальной и двигательной активности. *Эта стадия устойчивой адаптации может сохраняться в течение многих лет и лишь при чрезмерно большой гипоксии и некоторых других обстоятельствах переходит в четвертую стадию переадаптации, или истощения, которая оценивается обычно как хроническая горная болезнь.*

Хроническая горная болезнь метко обозначена Хуртадо [Hurtado, 1942, 1960, 1964] как потеря естественной адаптации людьми, которые родились и всегда жили в горах. Главные проявления многих случаев этого заболевания — резкое усиление адаптационных сдвигов на этапе транспорта кислорода от легких к тканям, а именно: дополнительная активация эритропоэза, обнаруживаемая при биопсии костного мозга; прогрессирующая полицилемия и гиперфункция сердца, выражающаяся дополнительным увеличением минутного объема, нарастающей гипертензией малого круга и необычно большой для горцев гипертрофией правого желудочка. Одновременно развиваются артериальная гипотония и резкая утомляемость.

Можно полагать, что переходящая в патологию мобилизация функций кроветворения и кровообращения, свойственная хронической высотной болезни, может обуславливаться двумя различными первичными повреждениями. Во-первых, эта мобилизация может быть следствием нарушения внешнего дыхания (гиповентиляция), которое в той или иной мере компенсируется ростом кислородной емкости крови и минутного объема. Во-вторых, возможны нарушение утилизации кислорода митохондриями

тканей и, как следствие, дополнительная мобилизация транспортных механизмов, т. е. своеобразный возврат к аварийной стадии процесса.

Исследования Хуртадо свидетельствуют, что фактически при хронической высотной болезни горцев события разворачиваются в соответствии с первой возможностью — у больных наблюдается гиповентиляция, которая компенсируется усилением кроветворения и кровообращения. При исследовании механизма этой гиповентиляции Хуртадо показал, что у больных хронической горной болезнью существенно снижена степень гипервентиляции, возникающей в ответ на введение углекислоты, т. е. уменьшена чувствительность дыхательного центра по отношению к CO_2 .

На этой основе Хуртадо предположил, что изнашивание нейронов дыхательного центра составляет основной патогенетический механизм хронической высотной болезни. При адаптации к гипоксии дыхательный центр осуществляет умеренную, но непрерывную гиперфункцию и является объектом действия гипоксемии. Оба эти фактора, как подробно показано ниже, через один и тот же механизм активируют генетический аппарат дифференцированных клеток вообще и нейронов в частности, они вызывают там активацию синтеза нуклеиновых кислот и белков. Эта активация не является бесконечной и может закончиться истощением способности нейронов ресинтезировать РНК и белки, т. е. истощением [Hamberger, Hyden, 1949; Хиден, 1963].

В плане нашего изложения существенно, что адаптация к гипоксии реализуется через те четыре стадии, которые были постулированы выше как основные стадии развития любой фенотипической адаптации; в стадии устойчивого приспособления наблюдается более экономичное функционирование ответственной за адаптацию системы и заключительная стадия изнашивания реализуется, по-видимому, через общий для многих адаптаций патогенетический механизм локального изнашивания.

Адаптация к гипоксии как фактор профилактики

Разветвленный структурный след, в той или иной мере охватывающий все органы и ткани, является причиной того, что адаптация к гипоксии сопровождается повышением резистентности организма ко многим другим факторам. В настоящее время показано, что стадия устойчивой адаптации к гипоксии, возникающая в результате длительного пребывания в условиях умеренной высоты или сформировавшаяся в результате периодического действия гипоксии в условиях барокамеры, может быть использована в целях профилактики экспериментальных заболеваний кровообращения и мозга.

Под этим углом зрения следует оценивать данные нашей лаборатории о влиянии предварительной адаптации к гипоксии на развитие недостаточности сердца при экспериментальном пороке сердца и инфаркте миокарда.

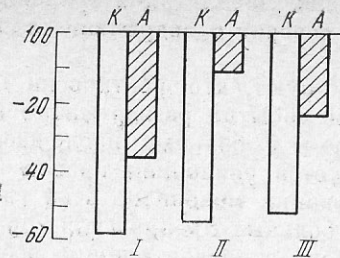


Рис. 13. Влияние предварительной адаптации к высотной гипоксии на концентрацию норадреналина и КФ в миокарде и состояние сократительной функции сердца в аварийной стадии КГС

К — контроль; А — адаптация. По оси ординат — концентрация норадреналина (I) и КФ (II) и сила сокращений (III) сердечной мышцы, % (по отношению к исходным величинам)

Рис. 14. Влияние предварительной адаптации к высотной гипоксии на площадь некроза (I, мм²), силу сокращений сердечной мышцы (II, мм рт. ст.) и смертность при экспериментальном инфаркте миокарда (III, %)

II — левая пара столбиков отражает падение силы сокращений после возникновения инфаркта у контрольных животных, а правая — у адаптированных



На рис. 13 показано, что через 2 суток после создания коарктации аорты в условиях аварийной стадии компенсаторной гиперфункции и острой недостаточности сердца концентрация КФ в миокарде крыс падает более чем в 2 раза; у крыс, предварительно адаптированных к высотной гипоксии в обладающих мощной системой энергообеспечения, КФ почти не падает. В аварийной стадии компенсаторной гиперфункции сердца в миокарде животных в 2,5 раза уменьшена концентрация норадреналина, в то время как у животных, предварительно адаптированных к гипоксии и обладающих мощным аппаратом адренергической регуляции, это уменьшение выражено значительно меньше и находится на грани достоверности. В аварийной стадии компенсаторной гиперфункции сердца дефицит богатых энергией фосфорных соединений и снижение концентрации катехоламинов в миокарде сопровождаются резким уменьшением максимальной силы сокращения в изометрическом режиме — максимальное систолическое давление при пережатии аорты снижено более чем в 2 раза. У животных, предварительно адаптированных к гипоксии, этот дефект сократительной функции гораздо меньше и находится на грани достоверности.

В соответствии с этими данными было отмечено, что у контрольных животных линии Вистар, на которых проводились эти опыты, аварийная стадия компенсаторной гиперфункции сердца более чем в половине случаев осложнялась одышкой, гидротораксом и отеком подкожной клетчатки шеи и груди. Предварительная адаптация к гипоксии предотвращала этот синдром острой застойной недостаточности кровообращения.

При ишемическом некрозе миокарда профилактический эффект адаптации к гипоксии также выражен весьма определенно.

На рис. 14 сопоставлена площадь некротической зоны у предварительно адаптированных и контрольных животных через 2 суток после перевязки левой коронарной артерии. Видно, что предварительная адаптация уменьшила площадь ишемического некроза примерно на одну треть. Влияние предварительной адаптации на дефект сократительной функции сердца и смертность животных при ишемическом некрозе оказалось значительно более выраженным. Действительно, на рис. 14 показано, что через сутки после возникновения ишемии у неадаптированных животных максимальная сила сокращения левого желудочка снижена на 44% по сравнению с контролем, а у предварительно адаптированных этот дефект сократительной функции составляет всего 11%, т. е. в 4 раза меньше. Смертность у неадаптированных животных в ближайшие сутки после создания некроза миокарда составляла 50%, а у адаптированных — всего 8%, т. е. была снижена в 6 раз. Эти данные показывают, что профилактический эффект предварительной адаптации при ишемическом некрозе миокарда реализовался не только через уменьшение площади некроза, но также через более совершенную компенсаторную гиперфункцию уцелевших отделов миокарда и, возможно, через такие экстракардиальные факторы, как более экономичное использование организмом кислорода. Иными словами, в этом профилактическом эффекте главную роль сыграло развивающееся при адаптации к гипоксии сочетание увеличения мощности сердечной мышцы с экономным использованием кислорода организмом.

Не менее важную роль в профилактике организма при адаптации к гипоксии могут сыграть другие черты системного структурного следа, а именно: изменение, обеспечивающее повышение резистентности мозга к чрезвычайным раздражителям; увеличение мощности модуляторных и тормозных систем. Этот комплекс сдвигов имеет наиболее существенное значение для предупреждения стрессорных повреждений.

До самого последнего времени нарушения метаболизма и сократительной функции сердца при эмоциональном стрессе охотно постулировались всеми, но никем не были изучены. Данные ограничивались довольно многочисленными указаниями на нарушение сердечного ритма при невротических состояниях животных и человека. В настоящее время выяснилось, что после перенесенного эмоционально-болевого стресса в сердечной мышце происходят активация свободно-радикального окисления липидов и стабилизация лизосом. В результате действия перекисей липидов и лизосомных ферментов происходит повреждение мембранных структур, проявляющееся нарушением транспорта кальция. Одновременно развивается снижение содержания катехоламинов в миокарде и нарушения сократительной функции сердца. Подробнее эти данные рассмотрены в гл. V, где дана характеристика эмоционально-болевого стресса, а также нарушений метаболизма и

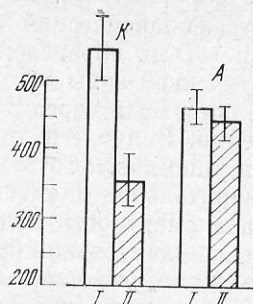


Рис. 15. Влияние предварительной адаптации к высотной гипоксии на содержание норадреналина в миокарде животных после перенесенного ЭБС

I — животные, не подвергавшиеся стрессовому воздействию;
II — животные, перенесшие ЭБС.
По оси ординат — содержание норадреналина, мкг/г.
K — контроль; A — адаптация

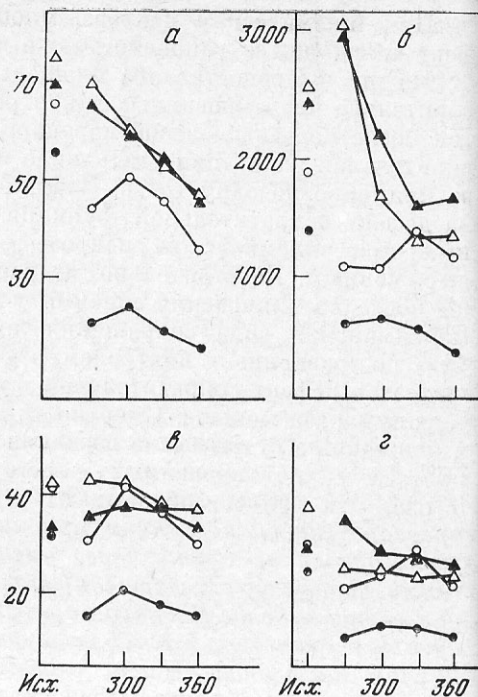


Рис. 16. Влияние предварительной адаптации к гипоксии на показатели сократительной функции сердца животных, перенесших ЭБС, при постепенном увеличении частоты сердечных сокращений

○ — контроль; ● — ЭБС; △ — адаптация к гипоксии; ▲ — адаптация к гипоксии и ЭБС. По оси абсцисс — частота сердечных сокращений в 1 мин; по оси ординат — систолическое давление в левом желудочке, мм рт. ст. (а), интенсивность функционирования структур, мм рт. ст./мин·мг (б), максимальная скорость развития давления в левом желудочке, мм рт. ст./сек (в), максимальная скорость падения давления в левом желудочке, мм рт. ст./сек (г)

структур сердца при этом состоянии. Здесь целесообразно обсудить данные, свидетельствующие, что предварительная адаптация к гипоксии в значительной мере предупреждает стрессорные повреждения сердца.

На рис. 15 показано, что после ЭБС содержание норадреналина в миокарде левого желудочка оказалось сниженным примерно на одну треть. У адаптированных животных содержание норадреналина под влиянием ЭБС не уменьшилось — адаптация предотвратила уменьшение резерва катехоламинов в миокарде. Одна из возможных причин этого явления состоит в адаптационном повышении резистентности мозга к чрезвычайным раздражителям и, как следствие, в уменьшении адренергического эффекта на сердце и расхода катехоламинов. Одновременно с таким предположительным снижением адренергического эффекта адаптация предупреждает наблюдаемую при стрессе активацию перекисного окисления липидов в миокарде.

Таблица 8. Влияние предварительной адаптации к гипоксии на интенсивность перекисного окисления липидов миокарда при ЭБС

Группа животных	Число животных	Интенсивность люминесценции, имп/сек/мг липидов	p
1. Контроль	7	16,0±1,5	
2. ЭБС	13	41,5±4,0	$p_{1-2} < 0,001$
3. Гипоксия	8	24,2±2,7	$p_{1-3} < 0,05$
4. Гипоксия + ЭБС	6	21,0±1,6	$p_{3-4} > 0,1$

Данные табл. 8 показывают, что у неадаптированных животных, перенесших ЭБС, содержание перекисей в липидах сердечной мышцы, по данным хемолюминесценции, возросло в 3 раза по сравнению с контролем, а у адаптированных животных содержание перекисей до ЭБС было незначительно повышено, но под влиянием ЭБС не изменилось. Таким образом, адаптация предотвратила реализацию важного фактора повреждения.

Наконец, на рис. 16 показано, что после перенесенного ЭБС показатели сократительной функции при навязывании сердцу возрастающей частоты сокращений оказались сниженными на 40—60%, а у предварительно адаптированных животных это нарушение сократительной функции не реализовалось.

Оценивая механизм этого явления, следовало иметь в виду, что адаптация к гипоксии защищает сердце не только от стрессорных повреждений, но и от больших доз синтетического аналога норадреналина изопротеренола [Роча et al., 1966]. Это позволило предположить, что в повышении резистентности сердца к катехоламинам, и в частности в механизме, препятствующем адренергической активации перекисного окисления при стрессе, важную роль могут играть факторы, локализованные в самом сердце. Одним из факторов такого рода являются антиоксидантные системы клеточных мембран: супероксиддисмутаза, глутатионпероксидаза, каталаза, а также наличие α -токоферола и т. д. На этой основе, установив отсутствие активации перекисного окисления при стрессе у адаптированных к гипоксии животных [Меерсон, Радзиевский и др., 1977], можно было предположить, что при адаптации к гипоксии повышена мощность антиоксидантных систем организма. В самое последнее время это предположение получило прямое подтверждение в исследованиях А. М. Герасимова и сотрудников [1979], которые показали, что адаптация животных к гипоксии вызывала статистически достоверное повышение антиоксидантных ферментов в мозге и печени. Возвращаясь к вопросу о предупреждении стрессорных повреждений сердца с помощью адаптации, следует иметь в виду, что отсутствие у адаптированных животных активации перекисного окисления под влиянием стресса по логике должно предотвратить стрессорные повреждения органов.

Положение о том, что предварительная адаптация к гипоксии повышает резистентность сердца животных к стрессу и недостатку кислорода, еще с большей определенностью выявилось в экспериментах, где объектом исследования было изолированное сердце. В нашей лаборатории эти эксперименты выполнялись А. А. Уголевым на контрольных животных, животных, адаптированных к гипоксии в условиях барокамеры, животных, подвергшихся ЭБС, животных, адаптированных к гипоксии и на этом фоне подвергшихся такому же стрессорному воздействию.

Сократительную функцию сердца животных всех четырех серий изучали по методу Фаллена и сотрудников [Fallen et al., 1967], при котором сердце изометрически сокращается вокруг латексного баллончика, заменяющего полость левого желудочка. Параллельно с регистрацией сократительной функции брали пробы перфузата, прошедшего через коронарное русло, и методом Бергмейера [Bergmeyer, 1970] определяли активность фермента КФК. Выход КФК из миокарда, как известно, является одним из наиболее надежных критериев повреждения клеток сердечной мышцы и при гипоксии закономерно возрастает пропорционально степени снижения концентрации АТФ в миокарде [Spikerman et al., 1975]. Соответственно программа экспериментов, выполнявшихся на изоволюмическом сердце, предусматривала проведение гипоксической пробы, во время которой напряжение кислорода в перфузионном растворе на 20 мин понижалось с 600 до 150 мм рт. ст. Во время гипоксической пробы закономерно развивалась депрессия сократительной функции и значительно возрастало освобождение КФК из миокарда.

В итоге сопоставления данных, полученных в четырех сериях, можно было решить два отдельных вопроса: во-первых, влияние адаптации к гипоксии на резистентность сердца к стрессорному повреждению и, во-вторых, влияние адаптации на резистентность сердца к гипоксическому повреждению.

В табл. 9 представлены данные по освобождению КФК из изолированного сердца в перфузат. Из табл. 9 следует, что сердце контрольных животных через 35 мин после начала перфузии освобождает в перфузат много КФК, а через 95 мин количество освобожденной КФК уменьшается более чем вдвое. Такая динамика освобождения КФК известна и определяется тем, что во время выделения сердца и подключения его к установке миокард повреждается гипоксией, а затем при длительной работе сердца в условиях хорошей оксигенации этот повреждающий фактор перестает действовать. Гипоксическая проба, проведенная в таких условиях, вновь приводит к значительному выделению КФК.

Для сердец животных, адаптированных к гипоксии, динамика КФК остается такой же, как в контроле, но абсолютные величины освобождаемой активности КФК оказались на всех этапах эксперимента в 2—1,5 раза уменьшенными — предварительная адаптация к гипоксии повысила резистентность изолированного сердца животных к этому фактору.

Таблица 9. Влияние острой гипоксии на активность КФК в перфузате изолированных сердец крыс при адаптации к гипоксии и ЭБС

Серия опыта	Число животных	Активность КФК		
		35 мин перфузии	95 мин перфузии	20 мин гипоксии
1. Контроль	8	46,87±6,7	19,65±2,15	31,64±3,78
2. ЭБС	7	86,55±10,52	29,56±1,18	47,26±5,25
3. Адаптация	6	24,31±3,34	13,1±2,64	18,68±1,25
4. Адаптация + ЭБС	6	20,3±3,06	12,24±1,3	24,96±2,72

Достоверность различий				
P ₁₋₂		<0,01	<0,01	<0,05
P ₁₋₃		<0,01	>0,05	<0,01
P ₁₋₄		<0,01	<0,02	>0,05
P ₂₋₄		<0,01	<0,01	<0,02

У животных, перенесших стресс, динамика выхода КФК также не изменилась, но абсолютные величины ее активности в перфузате на всех этапах эксперимента оказались увеличенными в 2—1,5 раза по сравнению с контролем. Перенесенный стресс, как и следовало ожидать, снизил резистентность сердец животных к гипоксии.

Главный результат эксперимента состоит в том, что предварительная адаптация к гипоксии полностью предотвратила повреждающий эффект стресса по критерию выхода ферментов (см. табл. 9, нижняя строка). Освобождение КФК из миокарда у адаптированных животных, перенесших стресс, по существу, не отличается от этого показателя у животных, адаптированных к гипоксии и не подвергшихся стрессорному воздействию. Иными словами, адаптация предотвратила как повреждающее действие гипоксии, так и потенцирующий эффект стресса на это повреждение.

Данные о сократительной функции сердца, сокращающегося в изоволюмическом режиме (т. е. того же сердца, освобождение КФК которого исследовалось), представлены на рис. 17. Видно, что при равной частоте сокращений, навязанной электростимулятором, давление, развиваемое сердцем животных, перенесших стресс, было снижено по сравнению с контролем примерно на одну треть ($p < 0,05$). У животных, перенесших стресс на фоне адаптации, этот дефект сократительной функции отсутствовал; у интактных животных, адаптированных к гипоксии, развиваемое давление также не отличалось от контроля.

Кривые на рис. 18 отражают реакцию изолированного сердца на гипоксическую пробу. В левой части рисунка видно, что после возникновения гипоксии развиваемое систолическое давление круто падает. Начиная с 10-й минуты гипоксии оно становится

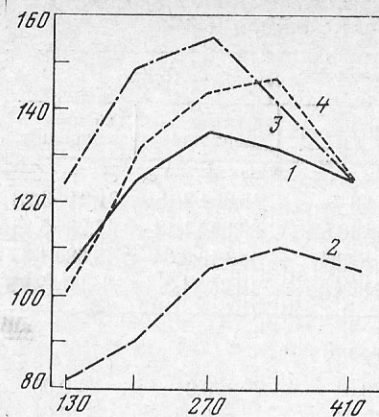


Рис. 17. Влияние перенесенного ЭБС и адаптации к высотной гипоксии на силу сокращения левого желудочка изолированного сердца крыс при навязывании нарастающей частоты сокращения

1 — контроль;
2 — ЭБС;
3 — адаптация;
4 — адаптация и ЭБС.
По оси абсцисс — частота сокращений сердца в 1 мин;
по оси ординат — развиваемое давление, мм рт. ст.

весьма низким и практически одинаковым для сердца животных всех серий — 8–9 мм рт. ст. Восстановление сократительной функции после устранения гипоксии происходит по-разному для сердца животных различных серий. Медленнее всего и в наименьшей степени восстанавливается сократительная функция у животных, перенесших стресс, и в наибольшей степени у животных, адаптированных к гипоксии. Промежуточное положение занимают две другие группы животных, причем у животных, перенесших стресс на фоне адаптации к гипоксии, сократительная функция сердца в условиях реоксигенации восстанавливается быстрее и полнее, чем у контрольных животных, не подвергавшихся стрессорному воздействию.

Кривые на рис. 19 характеризуют динамику развития гипоксической контрактуры сердца животных всех четырех групп и постепенное устранение этой контрактуры при реоксигенации. Единственное достоверное различие этих данных состоит в том, что в процессе реоксигенации гипоксическая контрактура у животных, ранее адаптированных к гипоксии, устраняется быстрее и полнее независимо от того, перенесли они стресс или нет.

Таким образом, предварительная адаптация к гипоксии предотвращает стрессорные повреждения сердца по критерию освобождения ферментов из миокарда и соответственно предупреждает депрессию сократительной функции сердца после стресса.

Анализ механизмов повышения резистентности организма к стрессорным повреждениям является предметом изложения последней главы книги, но сам факт, что адаптация может быть использована для профилактики стрессорных повреждений, очевидно, не вызывает сомнений.

Важную роль в процессе использования адаптации к гипоксии с целью профилактики играет рассмотренный выше компонент этой адаптации, который состоит в гипосекреции антидиуретического гормона, гипоальдостеронизме, стабильном уменьшении резерва натрия и воды, снижении миогенного тонуса и адрено-

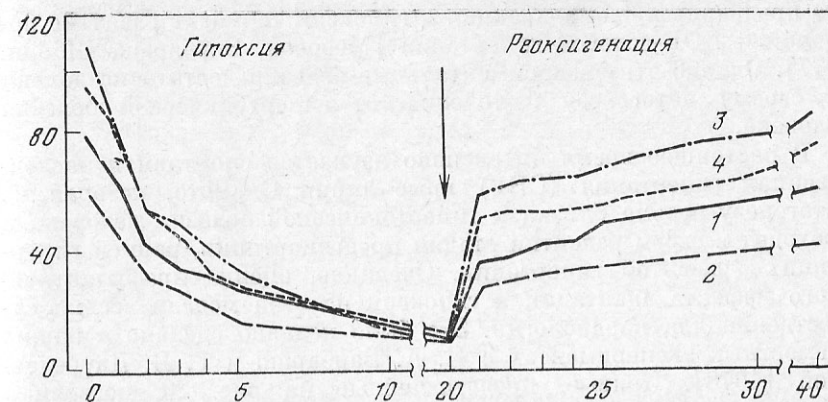


Рис. 18. Влияние предварительной адаптации к высотной гипоксии на силу сокращения левого желудочка изолированного сердца крыс при действии острой гипоксии

По оси абсцисс — время от начала гипоксического воздействия, мин; по оси ординат — развиваемое давление в левом желудочке, мм рт. ст.
Остальные обозначения те же, что на рис. 17

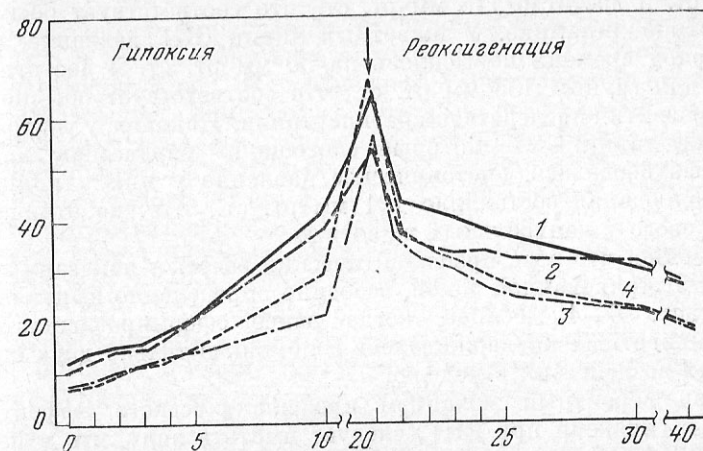


Рис. 19. Влияние предварительной адаптации к высотной гипоксии на динамику развития гипоксической контрактуры сердца у животных, перенесших ЭБС

По оси ординат — конечное диастолическое давление в левом желудочке, мм рт. ст.
Остальные обозначения те же, что на рис. 18

реактивности артерий. В свое время было отмечено, что этот комплекс сдвигов во многих отношениях противоположен тому, что наблюдается при гипертонической болезни человека и всех формах экспериментальной гипертонии у животных. На этом основании адаптация к периодическому действию гипоксии в условиях барокамеры была использована для профилактики экспериментальной гипертонии. Вначале были получены данные о том,

что предварительная адаптация к гипоксии тормозит развитие почечной и ДОК-солевой гипертензии [Меерсон, Барбараш, Шорин, 1977]. Однако эти экспериментальные болезни достаточно далеки по своему патогенезу и течению от гипертонической болезни человека.

В настоящее время интенсивно изучается спонтанная наследственная гипертензия (СНГ) крыс линии Окамото, которая по патогенезу весьма близка к гипертонической болезни человека и проходит в своем развитии стадии предгипертензии, ранней гипертензии и развитой гипертензии. Очевидно, оценка профилактического эффекта адаптации к гипоксии на этой модели весьма существенна для кардиологии. Это было недавно сделано в наших совместных экспериментах с Н. А. Барбараш и Г. Я. Двуреченской [1978]. Кривые, представленные на рис. 20, позволяют проследить динамику артериального давления у контрольных крыс линии Вистар, у крыс линии СНГ, страдающих наследственной гипертензией, и у крыс линии СНГ, которые начиная с 20-дневного возраста проходили курс гипоксических воздействий в барокамере. Видно, что в течение 3 месяцев наблюдения артериальное давление у контрольных животных возросло на 10—15 мм рт. ст. и достигло 118 мм рт. ст., что соответствует обычной возрастной динамике. У животных линии СНГ давление за тот же период времени повысилось на 30 мм рт. ст. и достигло в среднем для группы 155 мм рт. ст., что соответствует обычной динамике развития наследственной гипертензии. Наконец, у животных той же линии СНГ, которые «посещали» барокамеру, болезнь не реализовалась, систолическое давление у них к концу периода наблюдения составляло 121 мм рт. ст., т. е. не отличалось от такового у контрольных животных.

Существенно, что этот профилактический эффект, показанный на рис. 20 заштрихованной зоной, особенно определенно выявлялся в возрасте 3—4 месяцев, когда ранее сформировавшаяся адаптация животных поддерживалась с помощью только двух гипоксических воздействий в неделю.

Оценивая вероятный механизм профилактического эффекта адаптации к гипоксии при СНГ, следует иметь в виду, что в патогенезе этой формы гипертензии выявлены по меньшей мере три звена.

1. При СНГ происходит повышение активности адренергической регуляции, выражающееся увеличением концентрации катехоламинов в надпочечниках и увеличением их спонтанного выделения. Одним из следствий этой активации симпат-адреналовой системы является доказанное при СНГ повышение функции щитовидной железы [Okamoto, 1969]. Существенная роль этого комплекса изменений в патогенезе СНГ вытекает из того факта, что произведенная на раннем этапе онтогенеза иммунологическая симпатэктомия [Cutilletta et al., 1977] или же тиреоидэктомия [Okamoto, 1969] предотвращает развитие СНГ.

2. При СНГ развивается синдром гиперальдостеронизма, вы-

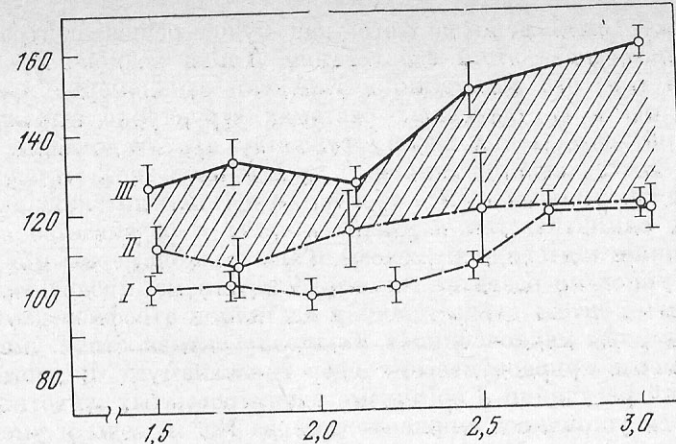


Рис. 20. Влияние адаптации к высотной гипоксии на динамику артериального давления у крыс со спонтанной наследственной гипертензией (СНГ)

Сплошная линия — крысы с СНГ; штрих-пунктир — крысы той же линии, с 20-дневного возраста подвергавшиеся гипоксическим воздействиям; пунктир — крысы линии Вистар (контроль). Заштрихованная зона отражает профилактический эффект адаптации к гипоксии. По оси абсцисс — время адаптации, месяцы; по оси ординат — артериальное давление, мм рт. ст.

ражающийся увеличением секреции альдостерона [Rapp, Dahl, 1971] и повышением солевого аппетита [Dahl, Tuthill, 1974]. Одновременно при СНГ наблюдаются активация функции и гипертрофия ядер гипоталамуса, которые ответственны за секрецию антидиуретического гормона [Fucushima, 1968]. В соответствии с этим при СНГ наблюдается увеличение содержания в организме Na^+ и воды [Furuta, 1977], а добавление NaCl в пищу потенцирует развитие СНГ [Dahl, Tuthill, 1974].

3. При СНГ снижена активность АТФазы саркоплазматического ретикулума клеток гладкой мускулатуры сосудов [Aoki et al., 1976]. Это закономерно сопровождается увеличением содержания кальция в клетках гладкой мускулатуры сосудов [Aoki et al., 1976; Furuta, 1977], что является непосредственной причиной повышения степени тонического сокращения гладкой мускулатуры и повышения артериального давления при СНГ.

Взаимосвязь трех указанных звеньев в патогенетической цепи СНГ не ясна. Наряду с традиционным взглядом, по которому возбуждение высших отделов нервной системы активирует адренергическую регуляцию и последовательно включает все три звена процесса, постулирована и противоположная возможность, которая состоит в том, что генетический дефект мембраны и нарушение функционирования Na-K-ATF азы влечет за собой в качестве компенсаторной реакции изменения регуляции сосудистого тонуса, составляющие основу гипертензии [Постнов и др., 1977].

Объяснение профилактического эффекта адаптации к гипоксии при СНГ и других формах гипертензии в первом приближе-

нии может быть дано до того, как будет решен центральный вопрос патогенеза этого заболевания. Такая возможность определяется тем, что адаптация к гипоксии закономерно приводит к развитию в регуляторных системах структурно выраженных изменений, которые по своему существу противоположны изменениям, составляющим основные звенья патогенеза гипертензии. Так, при сформировавшейся адаптации к гипоксии снижается активность симпатической нервной системы и развивается снижение функции щитовидной железы. Также закономерны при адаптации к гипоксии развитие гипoadгестеронизма, проявляющегося снижением синтеза альдостерона и частичной атрофией клубочковой зоны коры надпочечников, снижение активности и уменьшение размеров супраоптических ядер гипоталамуса. В итоге этих изменений регуляции в организме адаптированных животных наблюдаются устойчивое снижение резерва Na^+ и воды и уменьшение концентрации Na^+ в тканях [Меерсон, Барбараш, Шорин, 1977].

Этот сдвиг в регуляции водно-солевого обмена является наиболее вероятной причиной профилактического эффекта гипоксии и адаптации к ней при наследственной гипертензии животных. С таким взглядом согласуются результаты экспериментов, в которых Н. А. Барбараш и нами было сопоставлено влияние воспроизводимой в барокамере гипоксии на диурез и натрийурез у контрольных животных и крыс с наследственной гипертензией.

Опыт был проведен на 21 белой крысе (самцы) в возрасте 6 месяцев. Первую группу составили 10 крыс линии Вистар: вес 328 ± 10 г, артериальное давление 104 ± 10 мм рт. ст. Вторая группа состояла из 11 крыс линии СНГ того же возраста: вес 228 ± 14 г, артериальное давление 157 ± 11 мм рт. ст. За неделю до исследования животные были переведены на стандартную по натрию диету; пищу и воду предлагали им по потребности. Забор мочи осуществляли в течение 6 час у животных, лишенных доступа к пище и воде и помещенных в отдельные клетки. У всех животных мочу забирали дважды: в условиях нормального содержания кислорода, вне барокамеры и в условиях гипоксии в барокамере «на высоте», соответствующей 4400 м над уровнем моря. Интервал между первым и вторым забором мочи составлял 2 суток. Из табл. 10 следует, что действие гипоксии на крыс линии Вистар вызывает значительное уменьшение экскреции воды, Na^+ и K^+ главным образом за счет снижения скорости клубочковой фильтрации. Уменьшение натрийуреза было выражено в меньшей степени, чем снижение экскреции K^+ , и было статистически недостоверным. Изменения экскреции электролитов были больше в период действия гипоксии, чем после него. Такой эффект гипоксии, наблюдавшийся у взрослых животных на 5-м месяце жизни, соответствует данным литературы о торможении экскреции воды и электролитов под влиянием острой гипоксии и позволяет думать, что задержка натрия и воды может

Таблица 10. Влияние острой гипоксии на диурез и натрийурез у крыс с СНГ и крыс линии Вистар

Показатель **	Крысы линии Вистар		Крысы линии СНГ	
	до гипоксии	во время гипоксии	до гипоксии	во время гипоксии
Экскреция воды, мл	1,7±0,2	4,0±0,3 *	1,0±0,1	1,8±0,6
Фильтрация воды, мл	124,4±1,2	56,1±14,0 *	91,2±17,7	101,0±12,2
Реабсорбция воды, мл	122,7±1,3	57,1±13,9 *	90,2±17,8	99,2±12,3
Реабсорбция воды, % к фильтрации	98,21±0,3	99,0±0,29	98,9±0,21	98,2±0,6 *
Концентрация K^+ , мэкв/л	49,5±6,2	38,5±4,1 *	51,3±3,1	47,0±4,7
Концентрация Na^+ , мэкв/л	84,9±13,2	66,6±0,3 *	121,2±16,8	82,5±5,1 *
Коэффициент Na/K	1,74±0,21	1,79±0,24	2,28±0,09	1,77±0,09
Экскреция K^+ , мэкв	0,085±0,003	0,047±0,015 *	0,035±0,002	0,081±0,018 *
Экскреция Na^+ , мэкв	0,147±0,009	0,120±0,039	0,126±0,024	0,150±0,039
Фильтрационный заряд Na^+	14,22±1,4	6,42±1,6 *	9,51±1,85	10,53±1,37
Реабсорбция Na^+ , мэкв	14,07±1,4	6,30±1,60 *	9,38±1,85	10,38±1,27
Реабсорбция Na^+ , % к фильтрационному заряду	98,96±0,32	98,10±0,30	98,67±0,23	98,57±0,38

* Достоверность различий $< 0,05$.

** Рассчитан на 12-часовой период времени и на 100 г веса тела крыс.

играть определенную роль в том повышении артериального давления, которое обычно наблюдается у людей и животных непосредственно после подъема на высоту.

Эффект острой гипоксии у крыс линии СНГ был качественно противоположным тому, что наблюдалось у крыс линии Вистар, и выражался в значительном увеличении экскреции воды за счет снижения процента ее реабсорбции и некоторого увеличения фильтрации. Одновременно наблюдалось увеличение экскреции калия и в меньшей мере натрия. В отличие от нормотензивных животных того же возраста у взрослых крыс с наследственной гипертонией острая умеренная гипоксическая гипоксия обладает выраженным диуретическим, а также натрийуретическим действием, которое может играть роль в гипотензивном эффекте гипоксии.

Таким образом, повышенная чувствительность крыс линии СНГ к натрийуретическому действию гипоксии может играть роль профилактического эффекта длительной гипоксии при наследственной гипертонии. Такое понимание антигипертензивного эффекта адаптации к гипоксии согласуется с положением, что натрийуретики и ограничение приема натрия с пищей успешно используются для лечения гипертонической болезни человека.

Адаптация к гипоксии блокирует реализацию основного патогенетического звена СНГ и тем самым предотвращает повышение артериального давления. Реализация генетически детерминированного заболевания оказывается существенно заторможенной благодаря своевременным, специально направленным изменениям среды, в которой живет организм.

Оценивая изложенные материалы о профилактическом действии адаптации к гипоксии при заболеваниях кровообращения у животных, следует подчеркнуть, что они в основном совпадают с результатами советских и зарубежных эпидемиологических исследований, которые свидетельствуют, что у жителей гор уровень артериального давления [Marticorena et al., 1967] и содержание холестерина в крови [Rotta et al., 1965] ниже, значительно реже встречаются и мягче протекают гипертоническая болезнь [Hultgren, Miller, 1967] и инфаркт миокарда [Marticorena et al., 1967]. Этот аспект проблемы является предметом многолетних исследований М. М. Миррахимова [1964, 1968, 1974, 1977].

На основании рассмотренной совокупности данных рекомендовано использование адаптации к периодическому действию гипоксии в условиях барокамеры для профилактики некоторых заболеваний кровообращения человека [Меерсон, 1973].

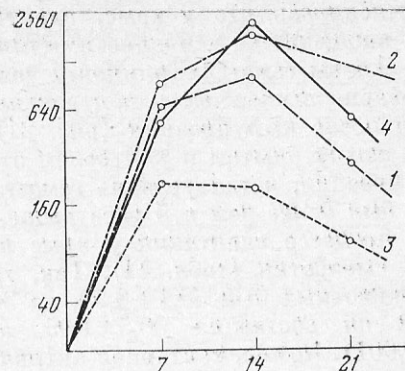
Адаптация к гипоксии, как выяснилось, повышает резистентность организма не только к факторам, вызывающим заболевания системы кровообращения. В последние годы оказалось, что такая адаптация в эксперименте и клинике способна тормозить развитие некоторых аллергических заболеваний и связанных с ними иммунодефицитных состояний.

Известно, что в противоположность острой гипоксии, которая подавляет иммуногенез, адаптация к гипоксии активизирует его.

Рис. 21. Влияние преадаптации к высотной гипоксии на титры гемагглютининов

1 — контроль;
2 — адаптация к гипоксии;
3 — адьювантный артрит;
4 — адаптация к гипоксии + адьювантный артрит.

По оси абсцисс — время от начала введения адьюванта, сутки;
по оси ординат — титр антител



Так, у людей, постоянно живущих в горах, и у животных, адаптированных к периодическому действию умеренной гипоксии, усилен иммунный ответ на бактериальные антигены и повышен уровень иммуноглобулинов сыворотки крови [Дурнова и др., 1966; Chehan et al., 1975]. Нами совместно с В. А. Евсеевым, Т. В. Давыдовой и Л. М. Гибер изучались влияние адаптации к периодическому действию гипоксии на некоторые показатели неспецифической резистентности и иммунный ответ у здоровых животных и животных с адьювантным полиартритом.

В опытах были использованы белые беспородные крысы (самцы весом 250—300 г), которые были разделены на четыре группы. 1-я группа — интактные животные — служила контролем. 2-я группа — животные, у которых воспроизводили адьювантный артрит, для чего вводили в подушечки задних лап полный адьювант Фрейнда в дозе 0,2 мл. У животных 3-й и 4-й групп создавали адаптацию к высотной гипоксии путем ежедневного 6-часового пребывания в барокамере на высоте 5000 м в течение 1,5 месяцев. На 30-е сутки после начала адаптации у животных 4-й группы воспроизводили адьювантный артрит.

На 52-е сутки после начала адаптации животных всех групп однократно иммунизировали путем внутрибрюшного введения 10%-ной суспензии эритроцитов барана в дозе 2,5 мл. Продукцию гемагглютининов исследовали на 7-, 14-, 21-е сутки после иммунизации по общепринятой методике.

Динамику показателей неспецифической резистентности (лизоцим, комплемент) исследовали на 30-, 39-, 45- и 52-е сутки после начала адаптации. Содержание лизоцима в сыворотке крови определяли нефелометрическим методом по отношению к *Miscoccus lysodeitiscus* [Дорофчук, 1968]. Уровень комплемента в сыворотке крови определяли по 50%-ному гемолизу фотометрически и выражали в условных единицах.

Интенсивность проявления артритов оценивали по индексу отека, отражающему величину нарастания объема пораженных суставов в процентах. У животных также регистрировали динамику распространения воспалительных изменений.

Выяснилось, что у крыс, адаптированных к высотной гипоксии, наблюдается усиление иммунного ответа на эритроциты барана. Титры гемагглютининов у адаптированных животных были достоверно выше, чем у контрольных крыс во все сроки наблюдения после иммунизации (рис. 21). Наиболее выраженная разница между опытом и контролем отмечалась на 14-е сутки после иммунизации, когда уровень гемагглютининов у адаптированных крыс был более чем в 3 раза выше, чем у интактных животных.

В процессе адаптации у крыс возрастала лизоцимная активность сыворотки (табл. 11). Так, уровень лизоцима у контрольных животных был $30,1 \pm 0,53$, на 30-е сутки после начала адаптации он составлял $30,5 \pm 1,05$, а на 45-е сутки — $39,8 \pm 0,6$ ($p < 0,001$). Комплементарная активность сыворотки крови у крыс, адаптированных к высотной гипоксии, существенно не изменялась.

Адаптация к высотной гипоксии приводила к существенному ослаблению выраженности адьювантного полиартрита, оцениваемого с помощью индекса отека и показателя распространенности воспалительных изменений (см. табл. 11). Так, переход воспалительных изменений на суставы всех лап с вовлечением хвоста наблюдали лишь у 1 из 7 подопытных крыс и в то же время у 5 из 7 контрольных животных ($p < 0,001$). Одновременно адаптация повлияла на изменения неспецифической резистентности и иммунного ответа, обычно наблюдаемые при адьювантном артрите. Из табл. 11 и рис. 21 следует, что у неадаптированных животных с адьювантным артритом содержание комплемента и лизоцима в сыворотке крови оказывается увеличенным соответственно на 50 и 30% по сравнению с исходным уровнем. Иммунный ответ при этом, напротив, резко уменьшен на всех сроках после введения антигена. Адаптация в значительной степени уменьшила эти отклонения, свойственные адьювантному артриту: уровень комплемента в процессе развития артрита у адаптированных животных был на 30% меньше, чем у неадаптированных, а иммунный ответ был близок к таковому у адаптированных животных, не имевших артрита. Соответственно на 14-е сутки после иммунизации титр гемагглютининов у животных с адьювантной болезнью, не адаптированных к гипоксии, был в 8 раз ниже, чем у адаптированных к ней крыс с артритом.

Таким образом, адаптация к высотной гипоксии ведет, во-первых, к повышению лизоцимной активности сыворотки крови. во-вторых, к усилению иммунного ответа к эритроцитам барана и, в-третьих, она предотвращает угнетение иммунного ответа, свойственное адьювантному артриту, и уменьшает воспалительные изменения в суставах. Главный результат эксперимента состоит в том, что адаптация к периодическому действию гипоксии активизирует антителогенез у нормальных животных, а также предотвращает угнетение антителогенеза, наблюдаемое обычно при адьювантном артрите, и уменьшает выраженность самого артрита. При объяснении этого факта следует иметь в виду, что в антителогенезе решающую роль играют В-лимфоциты, а в аллергиче-

Таблица 11. Влияние адаптации к высотной гипоксии на развитие адьювантной болезни у крыс

Группа животных	Число животных	Индекс отека		
		сутки		
		38-е	45-е	54-е

Контроль	9	—	—	—
Адьювантный артрит	7	$136,1 \pm 14,7$	$147,1 \pm 20,0$	$162,0 \pm 22,0$
Адаптация к высотной гипоксии	9	—	—	—
Адаптация к высотной гипоксии + адьювантный артрит	7	$101,3 \pm 8,2$	$110,8 \pm 13,6$	$103,5 \pm 8,1$

Группа животных	Число животных	Лизоцим			
		сутки			
		30-е	38-е	45-е	52-е

Контроль	9	$31,4 \pm 1,0$	$30,1 \pm 0,53$	$30,6 \pm 0,7$	$31,2 \pm 1,3$
Адьювантный артрит	7	$28,8 \pm 1,0$	$38,1 \pm 0,5 *$	$38,3 \pm 0,5 *$	$39,6 \pm 1,05 *$
Адаптация к высотной гипоксии	9	$30,5 \pm 1,0$	$33,7 \pm 0,15 *$	$39,8 \pm 0,6 *$	$39,2 \pm 0,45 *$
Адаптация к высотной гипоксии + адьювантный артрит	7	$31,2 \pm 1,0$	$38,5 \pm 0,3 *$	$38,7 \pm 0,3 *$	$37,4 \pm 1,05 *$

Группа животных	Число животных	Комплемент			
		сутки			
		30-е	38-е	45-е	52-е

Контроль	9	$121,6 \pm 6,8$	$110,0 \pm 2,8$	$120,0 \pm 6,2$	$114,0 \pm 2,8$
Адьювантный артрит	7	$121,6 \pm 6,8$	$186,6 \pm 6,8 *$	$179,0 \pm 14,5 *$	$204,6 \pm 5,9 *$
Адаптация к высотной гипоксии + адьювантный артрит	9	$138,2 \pm 8,9$	$125,3 \pm 6,9$	$130,7 \pm 2,8$	$124,5 \pm 9,9$
Адаптация к высотной гипоксии + адьювантный артрит	7	$118,1 \pm 5,6$	$139,0 \pm 2,6 *$	$134,6 \pm 6,9 *$	$159,2 \pm 8,5 *$

* Различия внутри каждой группы достоверны по сравнению с исходными величинами.

ском воспалении при адъювантном артрите существенным образом участвуют Т-лимфоциты. Поэтому можно предположить, что адаптация к периодическому действию гипоксии, увеличивая образование антител В-клетками, уменьшает активацию Т-лимфоцитов.

В целом данные, полученные при экспериментальной профилактике, создают предпосылку для клинико-физиологической разработки вопроса об использовании адаптации к периодическому воздействию гипоксии с целью предупреждения болезней человека. При проведении такого рода исследований следует иметь в виду важное значение дозы гипоксического воздействия, так как речь идет о сильно действующем факторе, при передозировке которого возможны отрицательные последствия.

Один из принципов дозировки гипоксии, который вполне осуществим при использовании барокамер, состоит в таком постепенном увеличении «высоты» и длительности «подъемов», чтобы свести до минимума явления, характеризующие начальную, аварийную стадию адаптации, растянуть во времени переходную стадию и получить выгодный для организма комплекс адаптационных изменений, характерных для третьей стадии устойчивой адаптации. Практически при этом речь идет о постепенном подъеме в течение недели с «высоты» уровня моря до «высоты» 2—2,5 тыс. м с последующими ежедневными подъемами на эту «высоту» в течение 1—1,5 месяцев. Такого рода адаптация к периодическим воздействиям гипоксии представляет собой тренировку не только к гипоксии, но и к подъему и спуску, она не приводит к отвыканию — деадаптации — организма от обычных условий жизни на уровне моря; относительно небольшая длительность сеанса воздействия (4—5 час) позволяет на определенном этапе адаптационного курса сочетать адаптацию к гипоксии с адаптацией к другим факторам. Наконец, после того как адаптация сформировалась, необходимость ежедневных воздействий отпадает, достигнутый результат можно сохранять с помощью двух-трех воздействий в неделю. Эти положительные моменты адаптации к периодическим воздействиям гипоксии дают основания для клинико-физиологического изучения этого подхода к использованию фенотипической адаптации организма с целью профилактики. Вместе с тем очевидно, что проблема предупреждения болезни и, в частности, болезней кровообращения путем направленного, научно обоснованного формирования фенотипа не может быть решена посредством адаптации к какому-то одному фактору. Эта задача предусматривает в конечном счете адаптацию к хорошо дозированному и индивидуально подобранному комплексу факторов. Научное обоснование и практическое внедрение такой комбинированной адаптации составляет одну из важных задач современной медицины.

ГЛАВА III

Компенсаторный процесс как одна из адаптационных реакций поврежденного организма¹

Компенсаторные приспособления — важные адаптационные реакции организма на повреждение, выражающиеся в том, что органы и системы, непосредственно не пострадавшие от действия повреждающего агента, берут на себя функцию разрушенных структур путем заместительной гиперфункции или качественно измененной функции. В результате развития компенсаторного процесса в той или иной мере ликвидируются нарушения функций, вызванные повреждением, и компенсация становится, таким образом, одним из главных факторов клинического выздоровления. Помимо компенсаторного процесса важную роль в выздоровлении играют другие адаптационные реакции поврежденного организма, обеспечивающие уничтожение или ограничение повреждающего фактора (выработка антител, фагоцитоз, воспаление), временную иммобилизацию органов и систем (охранительное торможение), прямое восстановление разрушенного органа или ткани (регенерация). Таким образом, компенсаторный процесс не следует отождествлять со всем комплексом адаптационных реакций поврежденного организма; речь идет об одной из его адаптационных реакций. Компенсаторный процесс может реализовываться на внутриклеточном, внутриорганном, внутрисистемном, межсистемном уровнях. Так, при разрушении одного из геномов полиплоидной клетки внутриклеточная компенсация реализуется за счет увеличения синтеза РНК на уцелевших геномах. При разрушении части нефронов почки в условиях нефросклероза внутриорганная компенсация происходит за счет того, что уцелевшие нейроны увеличивают свою функцию и гипертрофируются. При удалении желудка или длительном нарушении его функции внутрисистемная компенсация в той или иной мере обеспечивается увеличением секреторной функции нижележащих отделов пищеварительной системы. Межсистемная компенсация наблюдается во многих клинических ситуациях, и в частности при анемиях, когда повреждение системы кроветворения, снижение количества эритроцитов и способности крови транспортиро-

¹ Этой проблеме посвящены специальные монографии автора [Меерсон, 1967, 1968]; в данной главе приведено резюме этих исследований.

вать кислород длительное время компенсируются увеличением минутного объема, т. е. компенсаторной гиперфункцией сердца и системы кровообращения в целом.

Компенсаторные приспособления реализуются на основе тех же общих закономерностей, что и другие, рассмотренные выше адаптационные реакции организма. В соответствии с этим мы последовательно рассмотрим понятия срочной и долговременной компенсации и представление о системном структурном следе как основе компенсации.

Развитие компенсаторного процесса, так же как и любой другой адаптационной реакции, подразделяется на два этапа, а именно: срочной и долговременной компенсации. Так, например, при повреждении правой руки человек немедленно начинает использовать левую руку для выполнения функций выключенной конечности. Эта срочная компенсация очень важна в экстремальных ситуациях, однако является заведомо несовершенной. В дальнейшем в результате обучения и формирования в головном мозге системы новых, структурно закрепленных временных связей развиваются навыки, обеспечивающие долговременную компенсацию: относительно совершенное выполнение левой рукой операций, обычно выполняемых правой.

После удаления или выключения патологическим процессом одной почки реализуется срочная компенсация в виде компенсаторной гиперфункции единственной почки. Эта компенсация, однако, является несовершенной, так как, несмотря на одновременное включение в процесс функционирования всех нефронов и мобилизацию функционального резерва единственной почкой, экскреторная ее функция в течение первых нескольких дней меньше функции двух почек. В дальнейшем масса оставшейся почки и образующих ее нефронов увеличивается — развивается компенсаторная гипертрофия органа, в результате функция одной почки начинает соответствовать функции двух почек, орган вновь восстанавливает свой функциональный резерв — устанавливается достаточно совершенная долговременная компенсация, которая при отсутствии дополнительных повреждений может сохраняться в течение всей жизни [Боброва, 1962; Kolberg, 1959]. Так же протекает компенсация при выключении патологическим процессом или удалении любого парного органа.

Аналогично после хирургического удаления верхней половины тонкого кишечника реализуется срочная компенсация в форме увеличения секреции желудка и поджелудочной железы, что выражается увеличением активности трипсина, липазы, амилазы. Вслед за этой компенсаторной гиперфункцией железистого аппарата желудка и экскреторного отдела поджелудочной железы развивается их компенсаторная гипертрофия, составляющая основу устойчивой долговременной компенсации [Филиппович, 1963].

Выраженность стадии срочной компенсации и динамика ее перехода в компенсацию долговременную в высокой степени зависят от того, насколько быстро развивается повреждение орга-

низма. Так, при остром возникновении порока сердца вследствие отрыва двухстворчатого клапана, травмы, инфаркта сосочковой мышцы или в результате экспериментального сужения аорты в ответ на увеличенную нагрузку в срочном порядке возникает компенсаторная гиперфункция сердца. Это явление реализуется за счет механизма Старлинга, механизма интервал — сила и положительного инотропного действия катехоламинов. В начале оно не сопровождается гипертрофией миокарда, но осложнено комплексом сдвигов, характерных для сердечной недостаточности. В дальнейшем, по мере быстрого развития гипертрофии сердца и увеличения его мощности, явления сердечной недостаточности оказываются устраненными, срочная компенсация сменяется устойчивой, долговременной. Однако в большинстве случаев повреждение клапанного аппарата сердца у больных ревматизмом развивается постепенно; соответственно постепенно возрастает и нагрузка на сердце — гиперфункция сердца выражена в меньшей степени, медленно развивается и вызванная ею гипертрофия. В этой ситуации переход срочной компенсации в долговременную растянут во времени и клинически его определение затруднено. Это, однако, не меняет содержания процесса, и, таким образом, формирование срочной, но недостаточно совершенной компенсации и ее последующий переход в устойчивую долговременную компенсацию составляют общую закономерность развития компенсаторного процесса.

Понимание природы компенсаторного процесса предусматривает, во-первых, раскрытие механизма формирования срочной компенсации и, во-вторых, раскрытие механизма перехода срочной компенсации в долговременную.

При изучении срочной компенсации надо иметь в виду, что разрушение структур организма, вызываемое повреждением, и развивающееся вслед за этим нарушение функции в конечном счете изменяют постоянство внутренней среды организма, его гомеостаз. Нарушение гомеостаза действует на рецепторы, нервные центры, исполнительные органы и вызывает таким образом ответную реакцию организма. В этой реакции, как и в любой другой адаптационной реакции, следует различать активацию систем, специфически ответственных за компенсацию вызванного повреждением функционального дефекта, и активацию адренергической и гипофизарно-адреналовой систем, неспецифически включающихся при любом повреждении организма.

Так, например, при выключении функции одного легкого крупозным воспалением недостаток кислорода и избыток углекислоты в крови раздражают хеморецепторы аортально-каротидной зоны и непосредственно дыхательные и сосудодвигательный центры продолговатого мозга. Те же, а возможно, и иные раздражители, порожденные веществами, образующимися при воспалительном процессе, вызывают возбуждение определенных гипоталамических центров. В ответ возникает компенсаторная гиперфункция аппарата внешнего дыхания и кровообращения, сочетающаяся с вы-

раженной активацией адренергической и гипофизарно-адреналовой систем, т. е. с синдромом стресса.

Для понимания процесса формирования функциональной системы, специфически компенсирующей данное повреждение, существенное значение имеют исследования П. К. Анохина о решающей роли афферентной сигнализации в формировании такого рода систем. В результате изучения компенсации при нарушении двигательных функций и функций внутренних органов П. К. Анохин [1975] сформулировал несколько общих принципов, характеризующих процесс формирования системы, компенсирующей функциональный дефект, вызванный повреждением.

1. Принцип сигнализации дефекта, по которому возникает первый толчок к разворачиванию компенсаторных приспособлений.
2. Принцип прогрессивной мобилизации запасных компенсаторных механизмов, который позволяет нам понять, на какой основе строится соотношение факторов, отклоняющих функцию от нормального уровня, и факторов, определяющих последовательность включения механизмов компенсации.
3. Принцип обратного афферентирования отдельных drobных этапов восстановления нарушенных функций.
4. Принцип санкционирующих афферентаций, по которому в нервных центрах и особенно в коре головного мозга закрепляется та последняя комбинация возбуждения, которая определила на периферии успех восстановления функции.
5. Принцип относительной неустойчивости скомпенсированной функции, который позволяет оценить прочность каждой конечной компенсации.

Эти принципы могут быть применимы к самым различным компенсаторным процессам. Так, например, повреждение нижней конечности вызывает нарушение равновесия и акта ходьбы. Это влечет за собой изменение информации от рецепторов вестибулярного аппарата, проприорецепторов мышц, рецепторов кожи, а также зрительных рецепторов. В результате переработки этой информации анализаторами центральной нервной системы функция определенных моторных центров и мышечных групп меняется таким образом, чтобы восстановить в той или иной мере равновесие и в измененном виде сохранить осуществление акта ходьбы (сигнализация о дефекте). По мере увеличения степени повреждения сигнализация о дефекте может нарастать, и тогда в состав компенсирующей функциональной системы будут вовлекаться новые первные центры и соответствующие им мышечные группы (прогрессивная мобилизация запасных компенсаторных механизмов). В дальнейшем по мере эффективного осуществления компенсации или устранения самого повреждения состав афферентного импульсного потока, поступающего в высшие отделы нервной системы, будет меняться, соответственно будут выключаться определенные отделы функциональной системы, ранее участвовавшие в осуществлении компенсаторной деятельности (обратное афферентирование этапов восстановления нарушенных функций), и т. д. В конечном счете сохранение после выздоров-

ления достаточно стабильного анатомического дефекта будет давать о себе знать определенной комбинацией афферентаций, поступающих в высшие отделы нервной системы, которые на этой основе приведут к образованию стабильной комбинации временных связей, обеспечивающих оптимальную компенсацию — минимальную степень хромоты при данном повреждении.

Аналогичным образом после кровопотери анемия и олигемия приводят к тканевой гипоксии, и этот комплекс сдвигов является раздражителем хеморецепторов растяжения аортально-каротидной зоны и самих бульбарных центров. В ответ на эту сигнализацию о функциональном дефекте возникают увеличение минутного объема сердца, сужение сосудов органов брюшной полости и мышц. Эти важные реакции уменьшают синдром гипоксии жизненно важных органов, но не устраняют до конца этот функциональный дефект. Поэтому импульсация от волюморецепторов, локализованных в области правого предсердия, включает в состав компенсирующей функциональной системы следующее важное звено, а именно увеличенное выделение супраоптического ядром и передней долей гипофиза антидиуретического гормона, а клубочковой зоной подпочечников — альдостерона. Эти гормоны блокируют выделение из организма Na^+ и воды; в результате такой прогрессивной мобилизации запасных компенсаторных механизмов олигемия быстро устраняется, тканевая гипоксия устраняется частично. Действовавшая с самого начала и не устраненная описанными реакциями, тканевая гипоксия стимулирует образование эритропоэтинов в почках, которые, в свою очередь, стимулируют эритропоэз. В результате регенерации красной крови анемия и, как следствие, гипоксия оказываются устраненными. Ликвидация этого функционального дефекта приводит к прекращению увеличенной импульсации от перечисленных выше рецепторных зон (обратное афферентирование о восстановлении функций), компенсирующая функциональная система, сыграв свою роль, ликвидируется.

В отличие от восстановления массы крови после кровопотери, после большинства повреждений в организме человека и высших животных полного восстановления разрушенных органов не происходит и функциональная система, сформировавшаяся на этапе срочной компенсации, сохраняется в течение последующей жизни организма. Такое положение наблюдается, в частности, в рассмотренных выше примерах значительного повреждения конечностей, парных внутренних органов, клапанного аппарата сердца и желудочно-кишечного тракта; причем во всех этих ситуациях несовершенная срочная компенсация превращается в надежную, долговременную.

Явление, обеспечивающее переход от срочной компенсации к долговременной, так же как и при других адаптационных реакциях, состоит в том, что увеличение функции клеток систем, ответственных за компенсацию, вызывает в качестве первого сдвига увеличение скорости транскрипции рибонуклеиновых кислот на

структурных генах ДНК в клеточных ядрах. Возникшее в результате этой активации увеличение количества полисом обеспечивает рост синтеза белка и образование дополнительных структур, что проявляется в форме гипертрофии или гиперплазии клеток. Иными словами, реализуется подробно рассмотренный выше на примерах компенсаторной гипертрофии сердца и других адаптационных реакций внутриклеточный регуляторный механизм, связывающий уровень функции клетки с ее генетическим аппаратом.

Значение взаимосвязи функции и генетического аппарата как необходимого звена долговременных адаптационных реакций и, в частности, компенсации доказано в настоящее время на всех уровнях регуляторной иерархии организма. Так, в случае перерыва животного, в процессе которого ведущая правая лапа должна «уступить» свое положение левой, процесс выработки этого навыка сопровождается активацией синтеза РНК и белка в нейронах определенной области коры головного мозга, ответственных за образование соответствующих временных связей и навыков (см. гл. IV). При компенсаторной гиперфункции сердца, почки, легкого, оставшейся после гепатэктомии доли печени активация синтеза нуклеиновых кислот и белков также составляет основу гипертрофии этих органов.

Существенно, что в процессе компенсации активация синтеза нуклеиновых кислот и белков не только реализуется в клетках одного исполнительного органа, на который падает увеличенная нагрузка, но и развивается и приводит к возникновению определенных структурных изменений во всех звеньях компенсирующей функциональной системы, т. е. к развитию системного структурного следа, составляющего основу долговременной компенсации. Так, при врожденных пороках, сопровождающихся сбросом крови из правого сердца в левое и выраженной гипоксией, помимо гипертрофии сердца, реализуется активация синтеза нуклеиновых кислот и белков в костном мозге и выраженная полицитемия, обеспечивающая увеличение кислородной емкости крови; возрастает также количество митохондрий в мышцах и, как результат, повышается их способность захватывать кислород из крови и т. д.

При утрате правой руки системный структурный след выражается формированием в коре головного мозга новых связей, обеспечивающих выполнение левой рукой навыков, обычно выполняемых правой, гипертрофией двигательных нейронов, иннервирующих сохранившуюся конечность, и гипертрофией ее мускулатуры, а также изменениями в костях плечевого пояса. Совокупность этих сформировавшихся на разных уровнях структурных изменений образует системный структурный след, составляющий основу компенсации.

Очевидно, при различных повреждениях компенсирующая функциональная система и формирующийся в ней системный структурный след обладают различной архитектурой. При повреждении нервной системы и последующей компенсации двига-

тельных и интеллектуальных нарушений эта архитектура наиболее сложна; при выключении отдельных внутренних органов она относительно проста. Однако во всех случаях ключевым звеном в механизме формирования системного структурного следа является взаимосвязь между функцией и генетическим аппаратом клетки.

Важно подчеркнуть, что само по себе возникновение компенсирующей функциональной системы не обеспечивает устойчивой компенсации. Основой такой компенсации является формирование в этой системе структурного следа. Это обстоятельство особенно определенно выступает в ситуациях, где компенсирующая функциональная система относительно проста и возникает непосредственно после повреждения. Так, например, после значительного сужения устья аорты или удаления одной почки компенсаторная гиперфункция сердца или оставшейся почки реализуется мгновенно, но не устраняет функциональной недостаточности этих органов. Действительно, гиперфункция сердца в первые несколько суток осложняется явлениями сердечной недостаточности, а гиперфункция почки не обеспечивает выделения того количества воды и мочевины, которое обычно выделяют две почки. Только в дальнейшем, после развития в результате активации синтеза нуклеиновых кислот и белков гипертрофии этих органов, компенсация становится полной и устойчивой.

При введении в начальную стадию компенсации ингибитора синтеза РНК актиномицина Д в дозах, не токсичных для контрольных животных, гипертрофия сердца или единственной почки оказывается заторможенной. Структурный след в компенсирующей системе не формируется и вместо устойчивой компенсации развивается сердечная недостаточность, проявляющаяся снижением резистентности сердца к утомлению, отеками и асцитом [Пшенникова и др., 1966], или почечная недостаточность, проявляющаяся повышением содержания мочевины в крови [Меерсон, Симонян и др., 1965]. Таким образом, *формирование структурного следа в компенсирующей системе составляет реальную основу — необходимое звено компенсации.*

Одно из следствий этого положения состоит в том, что введение кофакторов синтеза и предшественников нуклеиновых кислот и белков значительно ускоряет развитие компенсации и повышает ее совершенство. Это доказано применительно к компенсаторной гиперфункции сердца, вызванной у животных экспериментальным пороком [Пшенникова и др. 1966] или инфарктом миокарда [Марковская, Меерсон, 1967], и получило свое подтверждение в кардиологической клинике, где комплекс, состоящий из оротовой кислоты, витамина В₁₂ и фолиевой кислоты, оказался фактором, положительно влияющим на компенсаторную гиперфункцию и гипертрофию уцелевших отделов сердца после перенесенного инфаркта [Лукомский и др., 1967]. В целом эти факты согласуются с известными данными о том, что активаторы синтеза нуклеиновых кислот и белков способствуют становлению самых различных

адаптационных реакций — от адаптации к физическим нагрузкам до формирования временных связей (см. гл. IV). Такое сходство результатов определяется тем, что системный структурный след, формирующийся путем активации синтеза нуклеиновых кислот и белков в клетках, ответственных за адаптацию системы, составляет общую основу всех приспособительных реакций организма. Эта общность не снижает существенного своеобразия в развитии компенсаторного процесса при повреждении различных органов и систем. Так, например, после формирования структурного следа и, в частности, при большой гипертрофии органов, осуществляющих компенсаторную гиперфункцию, рост ключевых структур, ответственных за управление, ионный транспорт и энергообеспечение, может отставать от увеличения их массы. Эта стадия процесса приводит к снижению функциональных возможностей органа и наиболее изучена для компенсаторной гипертрофии сердца, которая вначале предотвращает острую сердечную недостаточность, но в дальнейшем может утрачивать свое адаптационное значение [Меерсон, 1978].

В соответствии с этим на рис. 22 показано, что отставание роста ключевых структур миокардиальных клеток от увеличения общей массы сердца при его чрезмерной гипертрофии приводит к снижению мощности адренергической регуляции сердца, уменьшению пропускной способности коронарного русла, нарушению транспорта кальция и мобилизации гликолиза, падению АТФазной активности миофибрилл. Возникая параллельно, эти сдвиги, как показано на схеме, потенцируют друг друга. Так, снижение действующей концентрации норадреналина, который в нормальных условиях активирует поглощение кальция саркоплазматическим ретикуломом, увеличивает степень нарушения транспорта кальция. Возросшая кальциевая нагрузка на митохондрии в сочетании с уменьшением пропускной способности коронарного русла уменьшает, как было только что показано, мощность системы окислительного фосфорилирования. Это снижение мощности энергообеспечения совершенно определенно сочетается со снижением способности миофибрилл утилизировать энергию АТФ, так как АТФазная активность миозина падает. По существу, такое сочетание означает снижение предельной скорости, с которой мышечная клетка сердца может осуществлять свою специфическую функцию — трансформировать химическую энергию АТФ в механическую энергию сокращения.

В результате развивается депрессия скорости и амплитуды сокращений гипертрофированного сердца и, как следствие, появляются нарушения гемодинамики, характерные для недостаточности сердца.

Таким образом, при определенных условиях структурный след, составляющий основу компенсации, может утрачивать свое адаптационное значение и мы наблюдаем превращение компенсации в болезнь.

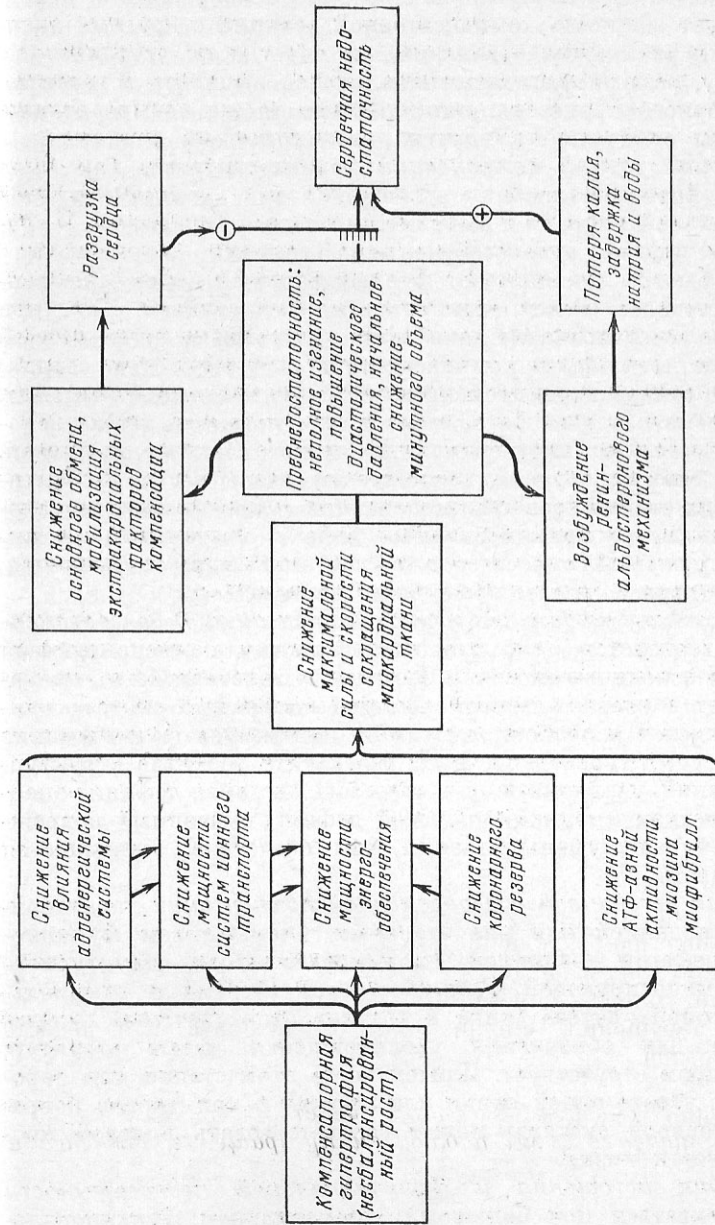


Рис. 22. Схема перехода компенсаторной гиперфункции и гипертрофии сердца в сердечную недостаточность
Объяснение в тексте

Проведенный в ранее опубликованных обзорах анализ процесса компенсации при повреждении внутренних органов [Меерсон, 1968, 1978] и при повреждениях нервной системы [Меерсон, 1959] показывает, что в условиях патологии повреждение нередко маскирует общность компенсаторной реакции с другими адаптационными реакциями организма, но никогда не устраняет ее.

Поэтому, резюмируя изложенное, можно выделить в развитии компенсаторного процесса принципиально те же четыре стадии, которые мы отмечаем при других адаптационных реакциях.

1. Стадия срочной компенсации характеризуется, как было показано, формированием и гиперфункцией компенсирующей функциональной системы и выраженным стресс-синдромом. В случае, когда другие приспособительные реакции поврежденного организма быстро ликвидируют функциональный дефект, компенсаторный процесс может ограничиться этой стадией. Так, при кровопотере восстановление количества эритроцитов путем прямой регенерации прекращает компенсаторную гиперфункцию сердца; при односторонней крупозной пневмонии ликвидация воспаления, осуществляемая за счет фагоцитоза и иммуногенеза, также делает компенсаторную гипервентиляцию другого легкого излишней. Однако во многих случаях повреждение оказывается необратимым, и тогда стадия срочной компенсации ограничивает, но далеко не ликвидирует функциональный дефект, вызванный повреждением. Нарушения гомеостаза в той или иной мере сохраняются, и компенсаторный процесс продолжает развиваться.

2. Переходная стадия от срочной компенсации к долговременной характеризуется тем, что гиперфункция компенсирующей системы на основе взаимосвязи функции и генетического аппарата вызывает в клетках данной системы активацию синтеза нуклеиновых кислот и белков, тем самым начинается формирование системного структурного следа. В результате развитие структурных изменений, увеличивающих мощность системы, дефицит энергии в ее клетках и функциональный дефект, вызванный повреждением, начинают уменьшаться и, как следствие, уменьшается стресс-синдром.

3. Стадия устойчивой долговременной компенсации характеризуется ликвидацией или значительным уменьшением функционального дефекта, наличием сформировавшегося структурного следа в компенсирующей функциональной системе и минимальной активацией синтеза белка в клетках этой системы, которая необходима для обновления увеличившейся массы структур. Стресс-синдром отсутствует. Длительность этой стадии при пороках сердца, утрате одной почки или легкого и при многих повреждениях нервной системы может соответствовать видовой продолжительности жизни.

4. Стадия истощения и функциональной недостаточности может развиваться при большом первоначальном функциональном дефекте и чрезмерной гиперфункции и гипертрофии компенсирующих систем, а также в результате дополнительных повреж-

дений организма. В общем виде возникновение этой стадии определяется существенным отличием компенсаторной гиперфункции от эволюционно предусмотренного увеличения функции, периодически возникающего в здоровом организме. Такое увеличение функции всегда является временным и сменяется периодом относительного покоя. Компенсаторная гиперфункция уцелевших нервных центров, единственной почки или сердца при повреждении клапанного аппарата, напротив, является непрерывной, ибо вследствие необратимости возникших в организме повреждений непрерывность гиперфункции становится жизненной необходимостью. Реализация стадии истощения знаменует собой переход компенсации в декомпенсацию и может возникнуть за счет двух основных механизмов, рассмотренных выше на примере компенсаторной гипертрофии сердца.

Первый из них состоит в том, что при большой гипертрофии рост клеток оказывается несбалансированным и сопровождается избирательным отставанием массы структур, ответственных за ионный транспорт, энергообеспечение и использование энергии.

Второй механизм состоит в том, что после длительного периода гиперфункции и гипертрофии в клетках компенсирующей системы может развиваться своеобразный комплекс «локального изнашивания», выражающийся снижением синтеза нуклеиновых кислот и белков, нарушением обновления структур, гибелью части клеток и развитием органного склероза (см. гл. I).

Таким образом, компенсаторный процесс является одной из приспособительных реакций поврежденного организма и обладает определенными отличиями от адаптационных реакций организма здорового. Однако отличия эти не принципиальны, так как общую основу всех долговременных адаптационных реакций составляет формирование системного структурного следа. Процесс этот при компенсации проходит те же четыре основные стадии, что и при адаптации здорового организма к внешней среде.

Системный структурный след как основа памяти и высших адаптационных реакций организма

Существенная черта всех рассмотренных до сих пор адаптационных реакций состоит в том, что системный структурный след, составляющий основу адаптации, формируется в рамках функциональных систем, предсуществовавших до начала действия фактора среды. Реализуясь на основе механизма $\Gamma \rightleftharpoons \Phi$, этот след увеличивает мощность систем, делает их функционирование более экономичным и становится основой долговременной адаптации; именно так обстоит дело при адаптации к физическим нагрузкам, гипоксии, ядовитым веществам и т. д.

При развитии качественно более сложных форм адаптации к ситуациям биологической и социальной среды готовых, врожденных систем такого рода не имеется. Адаптация может быть достигнута только за счет формирования в головном мозге систем, обеспечивающих возникновение новых навыков и поведенческих реакций; системный структурный след, обеспечивающий фиксацию этих новых систем, составляет основу новых реакций и представляет собой выражение памяти мозга. В соответствии с этим в данной главе рассмотрено соотношение памяти и адаптации, роль взаимосвязи $\Gamma \rightleftharpoons \Phi$ в механизме памяти мозга и высших адаптационных реакций организма, роль стресс-синдрома в формировании системных структурных следов в мозге, основные стадии формирования высших адаптационных реакций и, наконец, возможность воздействия на память и поведение с помощью факторов, вызывающих активацию синтеза нуклеиновых кислот и белков в головном мозге.

Соотношение памяти и адаптации

Структурные следы, составляющие основу приспособления, развиваются как результат более или менее длительной физиологической деятельности, во время которой увеличенная функция клеток активирует их генетический аппарат. Эти изменения, не являющиеся повреждениями и возникающие в результате физиологической деятельности, могут быть рассмотрены как изменения от употребления; именно таким является наиболее короткое из определений памяти. Более строго определение может быть дано следующим образом: индивидуальная память живых систем пред-

ставляет собой изменение, которое возникло вследствие физиологической деятельности, вызванной влиянием факторов внешней среды. Это изменение стойко сохраняется после прекращения самой деятельности и в высокой степени определяет будущие реакции организма на факторы внешней среды.

Такие соображения в свое время привели нас к заключению, что между явлениями «памяти» и «адаптации» всегда существует неразрывная связь [Меерсон, 1967]. Выделяют два основных уровня памяти: донервный, или элементарный уровень памяти, свойственный любой живой ткани и составляющий основу всех рассмотренных до сих пор системных структурных следов, и высший уровень памяти, составляющий основу высших адаптационных реакций, реализуемых головным мозгом [Кругликов, 1967].

Основное различие высшего и донервного уровней памяти состоит в том, что донервная память, о которой до сих пор шла речь, обеспечивает формирование и сохранение структурных следов таких воздействий, которые влияют на организм непосредственно — в той или иной мере вторгаются в его гомеостаз; нервная память, напротив, обеспечивает формирование и сохранение следов воздействий, которые сами по себе индифферентны для организма и приобретают значение лишь в качестве сигналов биологически значимых факторов среды.

По существу, фиксированный в мозге памятный след, превращающий ранее индифферентный раздражитель в раздражитель, вызывающий сильные реакции, может быть не чем иным, как связью между центрами, возбуждающимися при действии индифферентного ранее раздражителя, и центрами, активность которых лежит в основе безусловной приспособительной деятельности организма. Иными словами, такие термины как «запоминание» и «энграмма памяти», широко используемые в литературе для обозначения памятного следа в мозге, являются синонимами известного понятия «временная связь».

В дальнейшем будет показано, что в основе формирования памяти мозга, так же как и в основе элементарной донервной памяти, лежит активация синтеза нуклеиновых кислот и белков, возникающая в клетках под влиянием увеличенной функции. Здесь целесообразно подчеркнуть, что эта общность механизма формирования системного структурного следа в мозге и в других органах не лишает этот след своеобразие. Действительно, интенсификация функций различных органов приводит главным образом к увеличению количества и размеров образующих их клеток, увеличению активности определенных ферментных систем, т. е. к структурным изменениям, повышающим мощность предсуществовавшей функциональной системы до необходимого уровня. Структурные изменения, возникающие при интенсивном функционировании нейронных систем головного мозга в процессе формирования высших адаптационных реакций организма не испытываются этими количественными сдвигами. Они приводят к возникновению новых связей между клетками этого органа и об-

разованию новых многонейронных систем, которые и составляют специфический, свойственный мозгу системный структурный след.

Системные структурные следы, т. е. памятные следы, составляют основу как простых, так и высших адаптационных реакций организма, и в этом смысле память — основа адаптации.

Однако это не значит, что память тождественна адаптации. Наличие в мозге энграммы памяти может сыграть свою роль в адаптации к среде только при условии активного функционирования аппарата воспроизведения, который извлекает памятный след — включает его в адаптационную реакцию. Вполне аналогично системный структурный след, составляющий основу адаптации к физической нагрузке, основу тренированности, может сыграть свою решающую роль в адаптационной реакции при условии совершенного функционирования аппарата мобилизации, в котором важную роль играют высшие уровни регуляции. Таким образом, системный структурный след — памятный след — составляет совершенно необходимую предпосылку адаптации, ее структурную основу, но не тождествен адаптации.

Взаимосвязь между функцией и генетическим аппаратом — основа памяти мозга и высших адаптационных реакций организма

В настоящее время многое свидетельствует о том, что взаимосвязь между генетическим аппаратом и функцией клетки играет в формировании временной связи роль такого же необходимого звена, как и в механизме рассмотренных выше адаптационных реакций, основанных на донервной памяти. В пользу такого представления говорят в настоящее время следующие пять групп фактов.

I. Взаимосвязь $\Gamma \rightleftharpoons \Phi$ реализуется в нейронах коры головного мозга в больших масштабах и с большой скоростью. Так, Оппелт [Oppelt, 1963] исследовал влияние световой стимуляции на соотношение одиночных рибосом и полисом в клетках затылочной доли коры мозга крыс, которых до этого 3 дня держали в темноте. Было установлено, что после 15 мин стимуляции общее количество РНК во фракции полисом увеличилось на 82%. Полисома — это группа рибосом, которые в процессе белкового синтеза располагаются и передвигаются вдоль одной молекулы информационной РНК. Следовательно, полученный результат означает, что *возбуждение нейронов коры вызвало интенсивное программирование рибосом информационной РНК, либо синтезированной вновь, либо находившейся в нейронах в виде активного запаса. Так или иначе, это увеличенное программирование рибосом сопровождалось в рассматриваемых экспериментах возрастанием интенсивности синтеза белка в коре головного мозга — возросшая функция в срочном порядке получила свое структурное обеспечение.*

II. При осуществлении специфической функции коры, т. е. при замыкании и фиксации временных связей, в ее нейронах закономерно развивается активация синтеза нуклеиновых кислот и белков. Так, например, в обстоятельной работе Апхоуза и сотрудников [Uphouse et al., 1974] синтез РНК в головном мозге определялся по включению меченного тритием или углеродом уридина во фракцию полисом. Выяснилось, что уже через 30 мин после начала выработки условного оборонительного рефлекса на свет или звук интенсивность синтеза РНК в мозге мышей возрастала на 40—70%. Причем эта активация синтеза была связана именно с процессом замыкания временной связи — она полностью отсутствовала после осуществления животными готовых, ранее сформированных условных рефлексов; она не возникала в результате действия звука, света и безусловного раздражителя (электротока), если по условиям эксперимента между этими раздражителями не могла образоваться временная связь. Имеется целый ряд аналогичных исследований [Шумская, Корочкин, 1975; Hyden, Lange, 1972; Gattoni, Izquierdo, 1974; Pohle, Matthies, 1974].

Электронно-микроскопическое исследование нейронов коры после выработки двигательного-пищевого условного рефлекса показало высокую активность аппаратов белкового синтеза, выразившуюся значительным увеличением по сравнению с контролем числа рибосом и полисом. Кроме того, были обнаружены следующие изменения корковых нейронов. Ядро и ядрышко заметно увеличились в размерах, в синапсах возросли протяженность и количество активных зон, в пресинаптической области — большое количество синаптических везикул, в постсинаптической области — массовое развитие шипиковых аппаратов, отличающихся от нормы по протяженности и образованию сложных мембранных комплексов [Манина, 1976].

Таким образом, активация синтеза суммарных или специфических белков и формирование определенных структурных изменений в синапсах составляют необходимое звено формирования и закрепления временных связей.

III. Ингибирование синтеза нуклеиновых кислот и в особенности белков ухудшает или предотвращает консолидацию (фиксацию) временных связей. Для выявления эффектов ингибирования необходимо соблюдение определенных условий. Это, во-первых, небольшая «сила обучения» и, во-вторых, глубина и длительность ингибирования, которые должны подавлять синтез белка более чем на 90%. К ингибированию синтеза РНК приводит введение 8-азагуанина, вызывающего синтез аномальных молекул РНК или актиномина, блокирующего ДНК-зависимый синтез РНК. Синтез белка ингибируется пуромицином, циклогексимином, ацетциклогексимином и анизомицином [Меерсон, Кругликов, Колемейцева, 1965; Barondes, Cohen, 1967; Flood et al., 1975, 1978; Eichenbaum et al., 1976; и мн. др.]. Это указывает на необходи-

мость синтеза белка и РНК для фиксации временной связи, для закрепления ее в долговременной памяти.

IV. Химические факторы, вызывающие увеличение синтеза нуклеиновых кислот и белков, способствуют процессу консолидации, ускоряя его протекание и делая этот процесс более совершенным. В качестве таких веществ обычно используются предшественники пиримидиновых оснований, входящих в состав РНК (оротовая кислота, уридинмонофосфат и др.), или кофакторы синтеза нуклеиновых кислот (фолиевая кислота, витамин B_{12}).

Так, например, предварительное введение мышам в течение 7 дней комплекса оротовой, фолиевой кислот и витамина B_{12} не влияло на процесс выработки условного оборонительного рефлекса в Т-образном лабиринте, но устраняло или значительно уменьшало «стирающее» действие электрошока, даваемого сразу после обучения. Действие электрошока через час после обучения не приводило к нарушению сохранения выработанного рефлекса ни у контрольных животных, ни у животных с введенным комплексом веществ. По данным этих работ, недостаточно упроченный условный рефлекс через сутки после обучения у животных, получавших комплекс указанных веществ, был сохранен в 2 раза лучше, чем в контроле [Меерсон, Дергачев, Кругликов, 1966; Дергачев и др., 1967]. Имеется ряд аналогичных исследований [Ott et al., 1972; Ott, Matthies, 1973; Matthies, 1974].

Таким образом, агенты, повышающие синтез нуклеиновых кислот и соответственно белков, улучшают консолидацию и сохранение временных связей.

V. Вмешательства в метаболизм нуклеиновых кислот и белков, нарушающие процесс фиксации, не сказываются, как правило, на процессах выработки и воспроизведения временных связей. Следовательно, синтез белка не вовлечен в операции выработки и воспроизведения условного рефлекса, но необходим для фиксации временной связи, закрепления ее в долговременной памяти [Barondes, Cohen, 1967; Squire, Barondes, 1970; Nakajama, 1975, 1976; и др.].

Таким образом, изменения синтеза нуклеиновых кислот и белков вовлечены именно в процесс фиксации временных связей.

В важной работе Барондэ и Коена [Barondes, Cohen, 1968] это положение получило интересное развитие. Оказалось, что для значительной активации синтеза нуклеиновых кислот и белков — для полноценной фиксации временной связи — недостаточно простого совпадения во времени возбуждения определенных нейронов и наличия в них ненарушенного процесса синтеза белка. Для этого необходимо совпадение во времени начального, по-видимому наиболее интенсивного, возбуждения, возникающего в процессе сочетания условного и безусловного раздражителей, и активного состояния аппарата синтеза белка.

Таким образом, для того чтобы вызвать в нервных клетках активацию генетического аппарата и получить консолидацию временной связи, необходимо не просто возбуждение, а его высокая

интенсивность, реализующаяся обычно лишь в самом начале выработки, а в дальнейшем обеспечиваемая лишь дополнительным применением безусловного раздражителя.

На основе фактов такого рода мы пришли к представлению, что взаимосвязь $\Gamma \rightleftharpoons \Phi$ реализуется в нейронах, как и в других клетках, и составляет необходимое звено в процессе формирования временной связи. Кратко это представление может быть сформулировано следующим образом.

Раздражители внешней среды, действуя в определенной последовательности на рецепторы, порождают в мозге группу интенсивно функционирующих нейронов, в которую входят как нейроны, ответственные за восприятие ранее индифферентного сигнала, так и нейроны, ответственные за безусловную приспособительную деятельность. На первом, нейродинамическом этапе, или этапе кратковременной памяти, физиологическая гиперфункция каждого из возбужденных нейронов посредством реализации внутринеуронной связи между функцией и генетическим аппаратом приводит к активации генетического аппарата, т. е. к увеличению синтеза нуклеиновых кислот и белка в нейроне. Это явление составляет существо стадии консолидации временной связи, оно приводит к увеличению плазматического тока, к трансформации существующих и, быть может, к образованию новых синaptических связей между нейронами. В результате первоначально функциональный процесс получает структурное обеспечение и группа возбужденных нейронов превращается в некую целостную, структурно закрепленную функциональную систему, длительно сохраняющуюся после прекращения самого возбуждения и составляющую, таким образом, структурную основу памяти [Меерсон, Кругликов, 1966].

По существу, эта гипотеза хорошо согласуется с классическим представлением нейрофизиологии, согласно которому переход функциональных изменений в структурные составляет основу формирования временной связи, или памяти мозга [Павлов, 1951; Бериташвили, 1966; Hebb, 1949; Eccles, 1953; Hyden, 1959; Hyden, Eguhazi, 1964], и вместе с тем она указывает на взаимосвязь $\Gamma \rightleftharpoons \Phi$ как на конкретный механизм, который обеспечивает этот переход. Основные стадии этого превращения функциональных изменений в структурные были выделены на основании изучения резистентности временной связи к «стирающему» действию электрошока и другим факторам, т. е. в экспериментах с ретроградной амнезией.

Способность электрошока вызывать явление ретроградной амнезии была обнаружена уже в первых клинических работах с использованием электросудорожной терапии. Жубен и Баррера [Zubin, Barrera, 1941] показали, что под влиянием электрошока сохранение недавно заученного материала страдает в большей степени, чем материала, заученного задолго до электрошока. Такие же результаты были получены впоследствии на людях и животных Дунканом [Duncan, 1948; 1949], Уильямсом [Williams,

1950], Кронхолмом и Маклендером [Cronholm, Mcclander, 1964] и рядом других.

На основе этих данных, память, возникающая непосредственно за введением в мозг информации и легко «стираемая» электрошоком, получила название кратковременной памяти; память, формирующаяся через длительное время после введения информации и устойчивая к электрошоку, была обозначена как долговременная; наконец, процесс превращения кратковременной памяти в долговременную получил название консолидации.

Дальнейшее изучение действия амнезирующих агентов на процесс образования следа памяти привело к заключению, что многие из амнезирующих факторов не препятствуют фиксации временной связи, а лишь нарушают возможность воспроизведения выработанного условного рефлекса. В пользу этого положения свидетельствуют многие факты [Kesner, D'Ardrea, 1971; Potts, 1971; Quartermain et al., 1972; Кругликов, 1975]. Эти данные не снимают представления о существовании кратко- и долговременной памяти, но приводят к мысли, что уже в процессе выработки рефлекса или в ближайшие минуты после выработки увеличенная функция нейронов вызывает в них какие-то легко маскируемые действием электрошока, но достаточно стойкие, а следовательно, структурные изменения, которые в дальнейшем развиваются за счет выраженной активации синтеза белка, составляющей содержание консолидации и обеспечивающей структурное закрепление — фиксацию межнейронных связей и многонейронной энграммы памяти в целом. Помимо этого, следует учитывать, что возникновение и стойкость амнезии зависят от соотношения между исходной «силой обучения» и интенсивностью амнезирующих воздействий: при недостаточной силе обучения и последующем интенсивном амнезирующем воздействии амнезия носит как правило, стабильный и необратимый характер; напротив, при избыточном обучении и недостаточном по силе амнезирующем воздействии амнезия может вообще не возникнуть или оказаться преходящей.

Таким образом, в процессе формирования временной связи можно выделить по меньшей мере три стадии. Первая стадия — кратковременной памяти — характеризуется возникновением возбуждения; вторая стадия — сосуществованием возбуждения и консолидации развивающегося на основе активации синтеза нуклеиновых кислот и белков; наконец, третья стадия — долговременной памяти — характеризуется наличием стойкого структурного памятного следа при отсутствии процесса возбуждения.

Можно констатировать, что эти три стадии принципиально не отличаются от аналогичных стадий, реализующихся в клетках любой ответственной за адаптацию системы при более простых адаптационных реакциях, т. е. от описанных выше стадий реакции генетического аппарата любой клетки на длительное увеличение функции. Действительно, при адаптации к физической нагрузке первая стадия характеризуется тем, что моторные нейро-

ны, миоциты и другие клетки системы, ответственной за адаптацию, осуществляют увеличенную функцию — имеют высокую ИФС, вторая стадия — переходная — характеризуется тем, что высокая ИФС вызывает активизацию генетического аппарата клетки и, таким образом, гиперфункция и активация синтеза нуклеиновых кислот и белков сосуществуют, наконец, в стадии устойчивой адаптации, возникшие структурные изменения — гипертрофия, увеличение мощности митохондрий и систем ионного транспорта — снижают ИФС, устраняют первоначально вызывавшийся гиперфункцией дефицит АТФ и тем самым прекращают активацию синтеза нуклеиновых кислот и белков. Очевидно, эта общая стадийность в формировании системных структурных следов различной сложности является следствием того, что все они реализуются на основе одного и того же внутриклеточного механизма взаимосвязи $\Gamma \rightleftharpoons \Phi$. Механизм реализации этой взаимосвязи, очевидно, сходен в клетках самых различных систем. Примечательно к нейронам головного мозга имеются данные, свидетельствующие в пользу того, что эта взаимосвязь реализуется там так же, как и в других клетках, — через смещение энергетического баланса и относительный дефицит богатых энергией фосфорных соединений.

Действительно, показано, что при интенсивном возбуждении нейронов увеличенная трата АТФ превышает ее ресинтез; происходят падение концентрации АТФ и мобилизация гликолиза [Владимиров, 1954; Nogowicz Larrabee, 1958]. Далее развивается увеличение синтеза и содержания РНК, белка, а также повышение активности дыхательных ферментов в нейронах при одновременном уменьшении этих показателей в глиальных клетках [Hyden, Lange, 1962, 1966; Hamberger, 1963; Hamberger, Hyden, 1963]. При этом наблюдается увеличение не только размеров, но и веса нейронов [Hyden, 1959], а размеры ядер глиальных клеток уменьшаются [Хайдарлиу, 1967; Брумберг 1969].

Существенным аргументом в пользу того что весь этот комплекс сдвигов запускается именно относительным дефицитом энергии, является факт, что активация синтеза РНК и белка в нейронах коры, а также изменения нейроглиальных отношений могут быть воспроизведены не только увеличением функции, но также гипоксией, которая ограничивает синтез АТФ в митохондриях (см. ниже).

Общность клеточного механизма, на основе которого формируются системные структурные следы различной сложности, дает основание думать, что при формировании временной связи между центрами головного мозга, так же как при других адаптационных процессах, а может быть и в еще большей степени, реализуется принцип изменения соотношения клеточных структур за счет преимущественного накопления физиологически наиболее важных мембранных структур клетки.

Действительно, выше было развито представление, что при увеличении функции клетки дефицит энергии и детерминирован-

ный им фактор-регулятор в разной степени активируют транскриптоны генетического аппарата клетки. При оптимальной нагрузке и соответствующей концентрации фактора-регулятора в наибольшей степени активируются транскриптоны, кодирующие короткоживущие белки мембран, ответственных за ионный транспорт, восприятие клеткой управляющих регуляторных сигналов, а также белки митохондриальных мембран. Избирательное накопление — преобладание этих структур — резко повышает эффективность функционирования и регулирование органа. Применительно к нервной регуляции сердца установлено, что в результате адаптации к физическим нагрузкам или высотной гипоксии происходят два важных сдвига. Первый из этих сдвигов — повышение адренореактивности сердца, в результате которого необходимое увеличение его функции может быть достигнуто небольшим количеством медиатора, т. е. при экономном функционировании адренергической регуляции (см. рис. 10). В соответствии с развиваемым представлением явления такого рода экономного регулирования могут быть обеспечены тем, что увеличенная функция активирует преимущественно определенные транскриптоны и таким способом приводит к избирательному накоплению рецепторных мембранных структур — адренорецепторов, холинорецепторов и т. д.

Второй сдвиг состоит в том, что после полной десимпатизации сердца, достигнутой фармакологическим выключением β - и α -адренорецепторов, падение сократительной функции у адаптированных животных оказывается в несколько раз меньше, чем в контроле. Иными словами, адаптация существенно повышает резистентность сократительной функции сердца к дефициту цАМФ. Циклическая АМФ не вызывает в миокардиальных клетках каких-либо ранее не протекавших реакций. Роль ее сводится к потенцированию через систему протеинкиназ реакций, вызываемых внутриклеточным регулятором — Ca^{2+} , а именно к потенцированию сокращения, расслабления и активации гликолиза. Поэтому можно предположить, что возникшее в результате адаптации уменьшение зависимости этих реакций от цАМФ может быть обусловлено увеличением популяции и мощности протеинкиназ, которые реализуют жизненно важные звенья клеточного метаболизма, несмотря на уменьшение цАМФ.

Таким образом, взаимосвязь между функцией и генетическим аппаратом обеспечивает при адаптации к физическим нагрузкам и гипоксии изменение соотношения клеточных структур органов, которое становится основой экономного и эффективного регулирования этих органов.

При формировании памяти мозга в нейронах, как было показано, реализуется та же самая взаимосвязь, и соответственно можно предполагать, что и в этих клетках она обеспечивает избирательное накопление структур, играющих решающую роль в регуляторном взаимодействии, т. е. структур, ответственных, с одной стороны, за синтез, депонирование и освобождение медиато-

ров, а с другой — за рецепцию этих медиаторов и реакцию на них нервной клетки. Такое избирательное накопление ключевых мембранных структур в нейронах, образующих системный структурный след, на наш взгляд, может быть основой реорганизации межнейронных синаптических связей, а тем самым основой формирования и экономного функционирования многонейронных систем, составляющих энграммы памяти мозга. Очевидно, эта гипотеза требует многосторонней проверки и развития.

Роль эмоционального стресса

в формировании высших адаптационных реакций организма, общность динамики формирования условного рефлекса и других адаптационных реакций организма

Временная связь приобретает решающее значение в осуществлении высших адаптационных реакций организма не сама по себе, а как звено в сложной архитектуре этих реакций, и прежде всего как звено в механизме условного рефлекса, который, помимо самой временной связи, охватывает аппарат ее формирования и воспроизведения. При этом важную роль в образовании условных рефлексов играет закономерно возникающий под влиянием существенных изменений внешней среды эмоциональный стресс. В соответствии с развиваемой П. В. Симоновым информационной теорией эмоций [1970] явления эмоции возникают как результат разрыва между реально существующей потребностью организма — потребностью самосохранения, пищевой и половой — и отсутствием достаточной информации о том, возможно ли удовлетворение этой потребности в данных условиях среды. Это рассогласование между потребностью и информацией, необходимой для ее осуществления, воспринимается на уровне новой коры головного мозга и приводит к возникновению нисходящих кортикальных влияний, которые активируют специальный нервный аппарат эмоций — систему нервных центров, расположенных в области гипоталамуса, миндалевидного комплекса и старой коры, которая, по многим данным, играет роль связующего звена между новой корой, где первично определяется дефицит информации, и собственно нервным аппаратом эмоций в гипоталамусе. Возбуждение этих центров субъективно реализуется как эмоции страха, тревоги, ярости, удовольствия и т. д., а объективно приводит к развитию двух связанных между собой явлений. Первое из них состоит в возникновении многообразных эмоциональных поведенческих реакций, которыми организм как бы стремится заполнить «информационную пустоту» между потребностью и возможностью ее удовлетворения. Одним из относительно простых примеров эмоциональной попытки компенсировать, заполнить информационную брешь является оборонительная доминанта, формирующаяся у детей или взрослых людей, оказавшихся в новой сложной обстановке. Доминанта такого рода проявляется возникновением многообразных, нередко гиперболизированных

оборонительных реакций на самые различные, во многих случаях лишённые биологического значения факторы среды. Случайно одна из таких реакций может оказаться точной, в этом случае она получает подкрепление и образуется новый, соответствующий среде условный рефлекс — реализуется адаптация.

Другим выражением эмоционального поведения являются подражательные реакции, которые нередко диктуются эмоцией страха, возникшей из-за недостатка информации об окружающей среде. При многократных, многообразных, во многих случаях биологически неоправданных вариантах такой реакции может быть найден ее удачный, подкрепляемый средой вариант, который в дальнейшем фиксируется.

Не менее яркие примеры существуют в мире лабораторных условных рефлексов. Так, в экспериментах Е. И. Поповой [1969] у собаки длительно вырабатывался двигательный пищевой условный рефлекс — подъем кормушки одной из передних лап с помощью специального рычага. После того как к рычагу была прикреплена другая лапа, собака упорно продолжала поднимать прежнюю лапу, что, разумеется, не приводило к получению пищи. Неэффективность подъемов «обученной» лапы вызвала у голодного, испытывавшего сильнейшую пищевую потребность животного генерализованное эмоциональное возбуждение, сопровождавшееся подъемами всех четырех лап. При этом случайный подъем лапы, к которой был прикреплен рычаг, привел к получению пищи — сигнальное значение рычага было раскрыто. На основе этого сигнала через 2—3 сочетания сформировался новый условный рефлекс. Таким образом, внешне хаотическое, энергетически расточительное эмоциональное поведение по своему биологическому значению является одной из наиболее творческих реакций организма — реакцией поиска новой информации, обеспечивающей образование новых условных рефлексов и навыков, соответствующих среде обитания.

Применительно к более сложным процессам, составляющим основу мышления, эмоция может обеспечивать быстрое и многообразное, во многих случаях случайное перекомбинирование ранее выработанных памятных следов и, таким образом, возникновение новых ассоциаций, т. е. в конечном счете новых представлений об окружающем мире, подкрепляемых средой и помогающих осваивать и изменять среду. Следовательно, эмоциональное мышление, как и эмоциональное поведение, представляет собой один из наиболее творческих процессов высшей нервной деятельности — процесс возникновения идей и навыков.

Применительно ко всем этим ситуациям (к сложным и простым поведенческим реакциям организма) критерием правильности обнаруженного в результате эмоционального поиска удачного решения являются складывающиеся оптимальным образом отношения организма со средой, т. е. практический результат в самом широком смысле слова. Достигнутый результат сигнализирует о себе через механизмы обратной связи, и эта санкционирующая

афферентация становится важным фактором стабилизации, ограничения «найденной» организмом функциональной системы, которая приобретает решающее значение в приспособлении организма к данной конкретной ситуации среды.

Понятие «достигнутый результат» соответствует, на наш взгляд, павловскому термину «подкрепление», которое всегда рассматривалось как решающий фактор формирования нового условнорефлекторного стереотипа. Именно в этом смысле представляется справедливой формулировка П. К. Анохина [1975], который писал, что все функциональные системы независимо от уровня своей организации и от количества составляющих их компонентов имеют принципиально одну и ту же функциональную архитектуру, в которой результат является доминирующим фактором, стабилизирующим организацию систем.

Сам факт новообразования функциональной системы, адекватной среде обитания, недостаточен для реализации устойчивой, ориентированной в будущее адаптации. Для того чтобы новая функциональная система работала безошибочно и не была стерта действием чрезвычайных раздражителей или просто торможением, вызванным транзиторными поведенческими доминантами, она должна быть фиксирована рассмотренным выше процессом консолидации. В последнее десятилетие показано, что если первое рассмотренное только что следствие эмоции — эмоциональное поведение — играет роль в возникновении функциональных систем высших адаптационных реакций, то второе следствие, рассматриваемое в дальнейшем, играет важную роль в фиксации этих систем.

Вторая цепь явлений, возникающая под влиянием эмоций, реализуется внутри организма и состоит в возбуждении адренергической и гипоталамико-адреналовой систем, т. е. в реализации эмоционального стресса в собственном смысле этого слова.

При возникновении напряженных эмоций включение основных компонентов стресса происходит в определенной последовательности. Так, Ди Густо и сотрудники [Di Giusto et al., 1971] показали, что при возникновении ситуации угрозы у крыс немедленно реализовался эффект катехоламинов; несколько позднее (10 сек спустя) в крови появлялся АКТГ и лишь через 15—60 мин — глюкокортикоиды, которые сразу же начинали подавлять секрецию АКТГ.

Осуществляемая комплексом стрессорных гормонов мобилизация энергетических и структурных ресурсов организма и передача этих ресурсов в интенсивно функционирующие системы (см. рис. 11) играют важную роль в обеспечении эмоционального поведения. Одновременно катехоламины, кортикостероиды и, как теперь показано, АКТГ оказывают прямое влияние на формирующуюся в мозге новую функциональную систему — играют роль в образовании и особенно в фиксации этой системы.

Роль адренергической регуляции в формировании временной связи определяется прямым действием катехоламинов на уровне

нервной клетки. Известно, что катехоламины увеличивают длительность потенциала действия и входение кальция в клетки; опосредованно через цАМФ они активируют протеинкиназы, локализованные в ключевых пунктах нейронов. Этот последний сдвиг может иметь по меньшей мере три следствия: фосфорилирование Б-фосфоорилазы в А-фосфоорилазу, что приводит к дополнительной активации гликолиза; фосфорилирование определенного компонента мембран эндоплазматического ретикулаума влечет за собой увеличение скорости активного связывания кальция этими структурами; наконец, фосфорилирование гистонов закономерно приводит к увеличению скорости транскрипции РНК в ядрах клеток и дополнительной активации синтеза белка.

Такое влияние катехоламинов на процессы возбуждения, энергообеспечение и формирование структур бесспорно должно активировать процесс формирования системных структурных следов вообще и временной связи в частности. Действительно, установлено, что после выработки различных условных рефлексов содержание предварительно введенного меченого норадреналина в стволовых отделах мозга существенно снижается, что, по-видимому, свидетельствует об увеличенном синтезе и разведении метки и об увеличенном расходе норадреналина. Соответственно при подавлении синтеза норадреналина ингибитором дофамин-β-гидроксилазы диэтилтиокарбоматом [Randt et al., 1971] развивались выраженные нарушения сохранения временной связи: введение ингибитора сразу же после выработки условного рефлекса вызывало ретроградную амнезию, при введении ингибитора 2 часа спустя этого не наблюдалось; при введении перед проверкой сохранения рефлекс не реализовался.

Эффекты диэтилтиокарбомата сопровождаются значительным снижением содержания норадреналина и дофамина в мозге и не реализуются, если одновременно с ингибитором вводится норадреналин [Danscher, Fjerdingsstad, 1975].

Таким образом, несомненно, что сохранение физиологического содержания катехоламинов в головном мозге необходимо как для консолидации, так и для воспроизведения временной связи.

Этому соответствуют данные о роли увеличенного выделения катехоламинов в умственной деятельности человека. Показано, что при решении арифметических задач в условиях соревнования и несправедливой критики испытуемых реализовавшийся эмоциональный стресс приводил к значительному увеличению экскреции катехоламинов с мочой. Выяснилось, что у лиц, имевших лучшие результаты в решении задач, экскреция норадреналина была наибольшей [Frankenhaeuser, Patkai, 1965].

Для объяснения такого рода данных существенный интерес представляет гипотеза Кети [Kety, 1970]. Согласно данной гипотезе роль адренергических систем мозга в фиксации временных связей состоит в том, что активация этих систем при подкреплении поддерживает следовую активность нейронов, активизировавшихся после восприятия условного раздражителя. В результате

происходит стойкое повышение эффективности синаптической передачи и формируется связь между соответствующими сенсорным входом и системами, осуществляющими подкрепляющую безусловную реакцию. Возможно, что именно через рассматриваемую Кети адренергическую восходящую систему реализуется достаточно известное активирующее влияние ретикулярной формации на формирование временных связей в головном мозге. Показано, что слабое подпороговое раздражение ретикулярной формации, проведенное после обучения, увеличивает степень сохранения условных рефлексов, а также устраняет или уменьшает ретроградную амнезию, вызванную ингибиторами синтеза белка [Block, 1970]. Выяснилось далее, что слабая стимуляция закономерно вызывает значительное увеличение содержания РНК в головном мозге.

В целом имеются основания полагать, что *возбуждение адренергической системы, наблюдаемое при стрессе, и в частности восходящее адренергическое влияние ретикулярной формации, активирует процесс образования и последующей консолидации временной связи.*

Возбуждение гипоталамико-адреналовой системы при эмоциональном стрессе может влиять на формирование временной связи за счет действия глюкокортикоидов и АКТГ. В настоящее время имеются довольно многочисленные данные о том, что глюкокортикоиды, содержание которых в крови возрастает при стрессе в 5—10 раз, могут активировать процесс формирования временной связи. Так, Баронде и Коэн [Barondes, Cohen, 1968] показали, что смесь кортикостерона и гидрокортизона снимает амнезию, вызывавшуюся у мышей применением ингибитора синтеза белков циклогексамида. Накаяма [Nakajima, 1975, 1976] подтвердил это наблюдение, вводя кортикостероиды после выработки реакции пассивного избегания. Он показал, что введение больших доз кортикостероидов улучшает память у плохо обученных животных, не получавших никаких препаратов.

При эмоциональном стрессе, возникающем в процессе формирования новых навыков и поведенческих реакций, речь идет о действии именно больших доз глюкокортикоидов, которые уменьшают содержание серотонина. Избыток серотонина, как известно, тормозит синтез нуклеиновых кислот и белков [Essman, 1974], а также снижает активность дофаминергической системы, играющей важную роль в процессах памяти. Поэтому можно думать, что подъем концентрации глюкокортикоидов, реализующийся при эмоциональном стрессе, снижает содержание серотонина до уровня, при котором возрастает интенсивность синтеза нуклеиновых кислот и белков и активность дофаминергической системы. В итоге процесс формирования энграммы памяти оказывается активированным.

Существуют и иные объяснения активирующего действия кортикостероидов на процессы памяти. Так, по мнению Флуда и авторов [Flood et al., 1978], кортикостерон действует на фор-

мирование памятного следа подобно другим стимуляторам, не влияющим прямо на синтез белка, но усиливающим интенсивность возбуждения и кратковременную память. В соответствии с этим представлением подъем концентрации кортикостероидов при стрессе модулирует возбуждение центральной нервной системы таким образом, что обеспечивает ускоренный переход кратковременной памяти в долговременную.

АКТГ и его дериваты, как выяснилось, также обладают прямым действием на фиксацию памятного следа в мозге и, выделяясь в увеличенном количестве во время эмоционального стресса, могут играть важную роль в образовании новых условных рефлексов.

Рис с соавторами [Rees et al., 1974] обнаружили, что после выработки условного рефлекса избегания у мышей увеличивается включение аминокислот в белки мозга и печени. Этот эффект не был специфически связан с процессом обучения — он закономерно возникал после болевого раздражения лап или сильного звукового раздражения и всегда был выражен сильнее в мозге, чем в печени; после нескольких дней обучения, когда стресс, связанный с начальным этапом выработки рефлекса, отсутствовал, не было и активации синтеза белка в мозге. Эти факты указывали что стресс, в той или иной мере сопровождающий начальный этап формирования нового рефлекса, вызывает генерализованную активацию синтеза белка в мозге.

Данн [Dunn, 1976] воспроизвел этот эксперимент на адреналэктомированных животных и показал, что феномен генерализованной активации биосинтеза воспроизводился, несмотря на чрезвычайно низкий уровень кортикостероидов в крови, и, следовательно, не зависит от их действия. Он выдвинул предположение, что генерализованная активация биосинтеза белка в мозге на первом этапе обучения вызвана АКТГ. Вскоре выяснилось, что введение больших доз АКТГ, а также меланоцитстимулирующего гормона гипофиза действительно стимулирует синтез белка в мозге [Rudman et al., 1974].

Наконец, Ридинг [Reading, 1972] установил, что синтетический АКТГ₄₋₁₀ (пептидный фрагмент, почти не влияющий на секрецию кортикостероидов) увеличивает включение ¹⁴С лейцина в белки мозга крыс. Далее выяснилось, что длительное введение АКТГ₄₋₁₀ восстанавливает сниженное содержание РНК и уменьшенный биосинтез белка в мозге гипофизэктомированных животных, а также устраняет наблюдаемые у них нарушения поведения [Schotmann et al., 1972; de Weid et al., 1973; de Weid, 1974]. На основе этих и других фактов Данн сформулировал весьма интересную, на наш взгляд, гипотезу о роли стресса в механизме памяти мозга. В соответствии с этой гипотезой стресс, вызываемый любым достаточно сильным раздражителем и поэтому наблюдаемый в начале обучения любому навыку, вызывает увеличенный выход АКТГ и АКТГ-подобных гормонов, которые помимо своего влияния на надпочечники, действуют прямо на

мозг, где вызывают активацию синтеза нуклеиновых кислот и белка. Эта генерализованная активация биосинтеза является не просто фоном, а важной предпосылкой для формирования локальных структурных изменений, составляющих, как было показано, существо энграммы памяти, или временной связи.

В целом изложенное свидетельствует о том, что на примере памяти мозга и высших адаптационных реакций организма можно существенным образом конкретизировать сформировавшуюся ранее концепцию, в соответствии с которой роль стресса как неспецифического компонента адаптации состоит в том, что он интенцирует формирование системного структурного следа, составляющего основу специфической адаптации.

Действительно, имеющиеся факты позволяют констатировать, что АКТГ-подобные гормоны и глюкокортикоиды при эмоциональном стрессе вызывают в мозге генерализованное увеличение синтеза РНК и белка, а также генерализованные изменения медиаторного обмена.

Возбуждение адренергической системы также способствует этой активации, однако роль катехоламинов в отличие от АКТГ и глюкокортикоидов не ограничивается генерализованным эффектом, так как, помимо гуморального действия на весь мозг, они действуют через системы восходящих адренергических волокон непосредственно на формирующуюся многонейронную систему специфической адаптации.

Генерализованная регуляторная активация биосинтеза нуклеиновых кислот и белков и направленное влияние адренергической регуляции в совокупности облегчают возникновение и фиксацию временной связи между ранее индифферентными, а ныне значимыми раздражителями и определенной безусловнорефлекторной деятельностью. Один из механизмов этого облегчающего действия эмоционального стресса на процесс формирования памяти мозга, по-видимому, состоит в том, что предварительное увеличение резерва РНК и белка в нейронах может ускорить образование структур, предопределяющих реорганизацию межнейронных синаптических связей при интенсивном возбуждении доминирующей — ответственной за данную реакцию многонейронной констелляции. В этих условиях реализующаяся в каждом возбужденном нейроне взаимосвязь между функцией и генетическим аппаратом осуществляется более эффективно и быстрее приводит к формированию межнейронных связей и многонейронного системного структурного следа, составляющего основу специфической адаптации к данной реальной обстановке.

Таким образом, эмоции, неизбежно возникающие при решении любой действительно новой задачи, с одной стороны, порождают многообразные, часто логически необоснованные реакции эмоционального поведения, которые, по существу, представляют собой дорогостоящий поиск оптимального способа адаптации, а с другой — включают стандартный механизм стресс-синдрома. Последний играет роль необходимого звена, во-первых, в энергетическом

обеспечении эмоциональной поведенческой активности, т. е. поиска решения, а во-вторых, в фиксации мозгом правильного решения адаптационной задачи после того, как оно найдено.

Роль стресс-синдрома именно в образовании и фиксации системного структурного следа высших адаптационных реакций хорошо согласуется с тем фактом, что по мере упрочения этих реакций и их совершенствования синдром этот закономерно идет на убыль. Так, Марчбэнкс [Marchbanks, 1960], а позже Хэли [Haley, 1964] показали, что во время полетов и после полетов у членов экипажа бомбардировщика закономерно повышается выделение 17-оксикетостероидов с мочой, по мере увеличения летнего стажа явление это уменьшается. В. И. Городцова из лаборатории Б. Д. Разумова, изучая экскрецию катехоламинов с мочой, показала, что у монтажников по мере увеличения высоты, на которой приходится работать, с 4 до 24 м, выделение катехоламинов возрастает в 2—3 раза. Однако по мере увеличения рабочего стажа явление это уменьшается.

Таким образом, реализовав свою роль в формировании системного структурного следа, потенцировав формирование устойчивой фенотипической адаптации, стресс-синдром постепенно свертывается.

Изложенное позволяет приближенно наметить основные стадии формирования условного рефлекса и, по-видимому, более сложных адаптационных реакций организма.

Основные стадии формирования условного рефлекса; отличия и общие черты высших и простых адаптационных реакций организма

Первая стадия была обозначена И. П. Павловым как стадия генерализации, так как в этот период организм отвечает не на один специфический раздражитель, а на многие близкие или даже далекие от него раздражители и ответ этот проявляется генерализованной двигательной реакцией, сопровождающейся большими сдвигами кровообращения, дыхания и других «вегетативных» функций. Известный психиатр В. И. Осипов [1926] и П. В. Симонов [1970] обоснованно оценивают этот период как эмоциональный. В соответствии с изложенным это период поиска — формирования многонейронной функциональной системы, в рамках которой в будущем образуется временная связь. В данном периоде система еще не сложилась, она только намечается и охватывает явно избыточное количество афферентов и эфферентов. Это получает свое выражение в генерализованных реакциях, выраженном стресс-синдроме, генерализованной активации синтеза нуклеиновых кислот и белков в головном мозге. По существу, наличие сочетания поиска адекватной функциональной системы и готовности мозга фиксировать эту систему.

Вторая переходная стадия характеризуется тем, что временная связь в мозге возникла, т. е. имеется определенная, доста-

точно ограниченная многонейронная функциональная система, охватывающая представительство условного и безусловного раздражителей. В этой системе реализуется интенсивное и достаточно концентрированное возбуждение, через механизм $G \rightleftharpoons F$ вызывающее значительную активацию синтеза нуклеиновых кислот и белков. Иными словами, процесс возбуждения вызывает консолидацию и сосуществует с ней, и в итоге идет формирование системного структурного следа, составляющего основу специфической адаптации. Явления генерализованного эмоционального поведения и стресс-синдрома при этом оказываются излишними и быстро идут на убыль.

Третья стадия сформировавшегося системного структурного следа характеризуется тем, что новый условнорефлекторный стереотип является устойчивым, потому что возникшая в мозге новая многонейронная система временная связь — энграмма памяти структурно закреплена. Синтез нуклеиновых кислот и белков в нейронах этой системы не увеличен. Осуществление приобретенной реакции весьма экономно; она не сопровождается явлением эмоционального поведения и стресс-синдромом.

Четвертая стадия характеризуется разрушением сложившегося структурного следа и утратой достигнутой адаптации; в физиологических условиях она обычно не развивается. В специальных условиях при радикальном изменении адаптационной программы организма и даже в условиях тяжелой патологии речь обычно идет об угашении временной связи или о нарушениях в аппарате ее воспроизведения, а не об истинном исчезновении системного структурного следа.

В итоге можно констатировать, что динамика развития высших адаптационных реакций организма, основанных на памяти мозга, отличается от динамики развития более простых адаптационных реакций, основанных на донервной памяти, главным образом тем, что первая стадия образования условного рефлекса и более сложных адаптивных реакций всегда является стадией поиска новой функциональной системы, которая в дальнейшем фиксируется в образующемся системном структурном следе.

При относительно простых адаптационных реакциях у взрослых людей и животных, например, во время приспособления к физической нагрузке или недостатку кислорода, в первой стадии процесса реализуются интенсивная гиперфункция и относительная функциональная недостаточность готовой функциональной системы, которая была генетически запрограммирована и сложилась в раннем онтогенезе. Назначение формирующегося в дальнейшем системного структурного следа состоит в том, чтобы повысить мощность этой предсуществующей системы — расширить звено, лимитировавшее ее функцию, но не в том, чтобы фиксировать систему, вновь возникшую. Полностью сознавая значение этого различия, можно вместе с тем указать ряд общих черт простых и более сложных адаптационных реакций организма.

1. Необходимым звеном формирования высших адаптацион-

ных реакций организма, так же как и всех прочих долговременных адаптационных реакций, является взаимосвязь между функцией и генетическим аппаратом клетки. Именно реализация этого механизма внутри нейронов обеспечивает реорганизацию синаптических связей между ними и формирование многонейронных систем, составляющих основу памяти мозга.

2. Доказанное при относительно простых долговременных приспособительных реакциях организма положение, что при адаптации происходит изменение соотношения клеточных структур — избирательное увеличение массы и мощности структур, ответственных за восприятие управляющих сигналов, генерацию возбуждения и т. д. — с большой долей вероятности может играть роль в формировании системных структурных высших адаптационных реакций.

3. Стресс-синдром играет роль неспецифического, но необходимого звена как простых, так и высших адаптационных реакций. Роль его во всех случаях состоит в том, что данный синдром путем прямого действия гормонов и медиаторов и путем направленного перераспределения ресурсов потенцирует формирование системного структурного следа, составляющего основу специфической адаптации.

4. В развитии высших адаптационных реакций организма можно выделить четыре стадии, не тождественные, но во многом сходные с теми стадиями, которые реализуются при развитии других адаптационных реакций организма.

Эти общие черты, и прежде всего роль взаимосвязи функции и генетического аппарата в формировании структурного базиса всех долговременных адаптационных реакций организма, имеют важное следствие, которое состоит в том, что активация синтеза нуклеиновых кислот и белков в клетках сложившейся функциональной системы составляет необходимое звено как высших, так и самых простых долговременных адаптационных реакций. По существу, это означает, что генерализованная активация биосинтеза нуклеиновых кислот и белков в мозге — накопление некоторого избытка РНК и белков после перенесенного эмоционального стресса или после постепенной адаптации к гипоксии, которую мы рассмотрели в предыдущей главе, может потенцировать процесс фиксации временных связей и вообще процесс фиксации высших адаптационных реакций организма. Таким образом, намечается интересная возможность использования относительно простых адаптационных реакций для активного воздействия на высшие адаптационные реакции организма.

В соответствии с этим мы обсудим теперь влияние адаптации к гипоксии на память и поведение животных.

Влияние адаптации к гипоксии на формирование временных связей, поведение и резистентность мозга к повреждающим факторам

Роль своевременной активации синтеза нуклеиновых кислот и белков в формировании структурного базиса адаптации к факторам среды особенно определенно выступает при адаптации к гипоксии, так как в этом случае функциональная система, обеспечивающая адаптацию, охватывает широкий круг органов и во всех этих органах активируется синтез нуклеиновых кислот и белков (см. гл. II). В головном мозге в начальной стадии действия гипоксии ограничение окислительного ресинтеза АТФ приводит к развитию альтернативных изменений в нейронах и глии [Кушко, Панченко, 1959; Школьник, 1959; Baranski, 1963; Loubier, Pfister, 1966], а в дальнейшем эти изменения в значительной мере претерпевают обратное развитие [Лифшиц, 1949; Зворыкин, 1951; Малкин и др., 1966] и постепенно развивается выраженная активация синтеза РНК и белков. В соответствии с этим при изучении влияния длительно или периодически действующей гипоксии на высшую нервную деятельность к настоящему времени установлено три положения.

Первое положение состоит в том, что воздействие на организм человека и животных острой гипоксии, обусловленной пребыванием в горах или в барокамере на высоте 5000—8000 м, вызывает нарушение условнорефлекторной и интеллектуальной деятельности [Мильтейн, 1952; Агаджанян, 1956; Воронин, Доронин, 1965; Агаджанян и др. 1970, 1971; Crow, Kelman, 1969; Ledwith, 1970; Frisby et al., 1973; Koob, Annau, 1974; Sara, 1974; Nicolson, Wright, 1975].

Второе положение сводится к тому, что предварительная адаптация к непрерывному или периодическому действию гипоксии в значительной степени устраняет и предотвращает указанные нарушения [Лифшиц, 1949; Колчинская, 1953; Ардашникова, 1958; Ахмедов, 1958; Агаджанян и др., 1972; Vacher, Miller, 1968; Kobrick, 1976].

Наконец, третье положение, установленное главным образом в лаборатории автора, состоит в том, что при постепенной адаптации к действию периодической барокамерной и непрерывной горной гипоксии дело не ограничивается простым устранением нарушений высшей нервной деятельности, вызванных недостатком кислорода в среде. Одновременно с активацией биосинтеза РНК и белка развиваются определенные положительные изменения условнорефлекторной деятельности. Эти изменения выражаются в ускорении выработки условных рефлексов и увеличении степени их сохранения [Меерсон, Кругликов и др., 1970; Меерсон, Соломатина, 1975, 1977; Vacher, Miller, 1968], а также в увеличении резистентности временных связей к действию чрезвычайных раздражителей [Меерсон, Исабаева и Иваншина, 1972] и в существенных изменениях поведения.

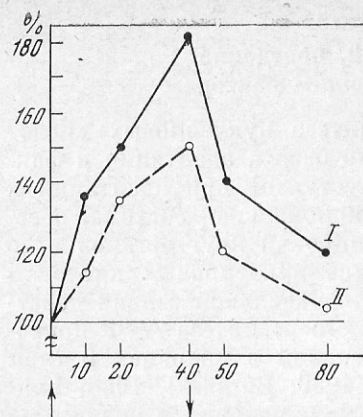


Рис. 23. Динамика концентрации РНК (II) и синтеза белка (I) в коре головного мозга в процессе адаптации к периодическому действию высотной гипоксии (стрелка вверх) и после ее прекращения (стрелка вниз)

По оси абсцисс — время от начала адаптации, сутки; по оси ординат — концентрация РНК и интенсивность синтеза белка, % (по отношению к исходным величинам)

мали» в барокамере на 6 час на высоту 6000—7000 м. На рис. 23 можно видеть, что активация биосинтеза в коре головного мозга развивается постепенно. Через 10 дней от начала гипоксического воздействия концентрация в ней РНК оказывается увеличенной всего лишь на 15%. Затем это увеличение постепенно прогрессирует и к 40-му дню опыта достигает 50%. Интенсивность в коре синтеза белка, определяемая по включению меченого метионина, растет соответственно увеличению концентрации в ней РНК и к концу периода адаптации достигает 80%.

Кривые на рис. 24 отражают результаты автордиографического исследования синтеза белка в коре головного мозга. Верхние кривые показывают, что в процессе адаптации к гипоксии включение меченого тирозина в гигантские пирамидные клетки коры возрастает и к 40-му дню достигает 180% контрольного уровня. Включение же тирозина в ядра глиальных клеток — сателлитов, окружающих эти нейроны, увеличивается в условиях этих опытов на 300% по сравнению с контролем. Нижние кривые характеризуют динамику размеров клеток изучаемой зоны коры и показывают, что в процессе приспособления к гипоксии размеры пирамидных нейронов увеличиваются в среднем на 35%,

В соответствии с этим мы последовательно рассмотрим динамику синтеза нуклеиновых кислот и белков в процессе адаптации к гипоксии; влияние адаптации к гипоксии на формирование временной связи и поведение животных в конфликтных ситуациях и, наконец, влияние адаптации на резистентность мозга к повреждающим факторам.

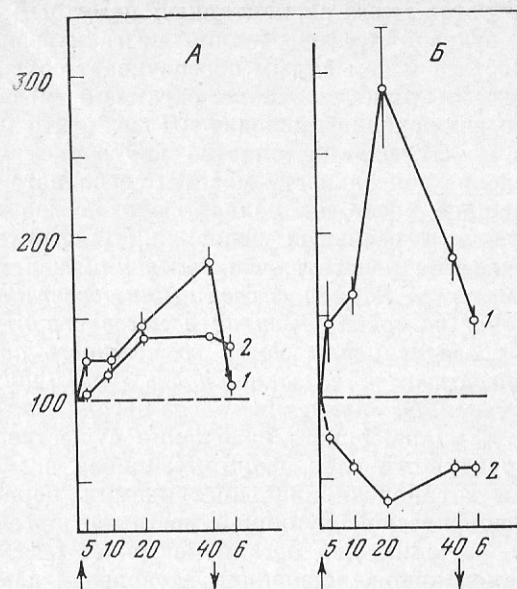
Явление активации синтеза нуклеиновых кислот и белков в коре и нижележащих отделах головного мозга впервые было обнаружено при постепенной адаптации животных к периодическим гипоксическим воздействиям в барокамере [Меерсон, Майзелис, Малкин, 1969а], а затем при адаптации к условиям высотной гипоксии в горах [Меерсон, Кранц, Садыралиев, 1973]. Эта активация развивалась постепенно; в коре она была выражена больше, чем в подкоре, и реализовалась как в нейронах, так и в глии.

Кривые на рис. 23 отражают динамику концентрации РНК и синтеза белка в коре головного мозга крыс, которых ежедневно «подни-

Рис. 24. Динамика автордиографически определяемого синтеза белка в пирамидных нейронах (А) и в соседних с ними глиальных клетках (Б) коры головного мозга (1) и размеры этих клеток (2) в процессе адаптации к гипоксии

Стрелка вверх — адаптация к гипоксии, стрелка вниз — после прекращения адаптации.

По оси абсцисс — время от начала адаптации, сутки; по оси ординат — синтез белка и размеры клеток, % (по отношению к исходным величинам)



а размеры ядер глиальных клеток, наоборот, уменьшаются на 50—60%. Возможно, что наблюдаемые в данном случае нейроглиальные отношения связаны с донорской функцией глии. Во всяком случае эта картина четко воспроизводится как при адаптации к условиям прерывистой барокамерной гипоксии, так и при адаптации к условиям высокогорья на высоте 3200 м.

Физиологическое значение активации синтеза нуклеиновых кислот и белков при адаптации к гипоксии требует дальнейшего изучения. Весьма вероятно, что эта адаптация играет роль в обеспечении роста сосудов, изменениях в системе гликолиза и окислительного фосфорилирования, т. е. в развитии системных изменений, которые обеспечивают достаточный ресинтез АТФ в головном мозге и сохранение его функции вопреки гипоксемии. Такому пониманию соответствует факт, что активация синтеза белка реализуется в головном мозге не только в ответ на гипоксемию, вызванную гипоксией, но также в ответ на другие нарушения гомеостаза. Так, при голодании, когда в организме постепенно истощаются резервы углеводов и возникает гипогликемия, в мозге развивается активация синтеза нуклеиновых кислот и белков, которая у крыс уже через 2 суток приводит к 9-кратному увеличению активности β-гидроксibuтиратдегидрогеназы. Это обеспечивает возможность увеличенного потребления мозгом сохранившегося в крови субстрата β-гидроксibuтирата. Окисление данного субстрата становится основой ресинтеза АТФ в мозге голодающих людей и животных — основой сохранения сознания и жизненно важной поведенческой активности [McIlwain, 1970]. В этом случае, так же как и в ситуации с гипоксией, адаптационная активация синтеза нуклеиновых кислот и белков фор-

мирует в мозге элементарный памятный след, который становится основой приспособления мозга к возникшим нарушениям гомеостаза и тем самым обеспечивает сохранение высших функций мозга и приспособление организма в целом к внешней среде. Это заключение приводит к мысли, что положение Клода Бернара о том, что постоянство внутренней среды есть необходимое условие деятельности мозга и свободного поведения организма во внешней среде, не полностью охватывает ситуацию, складывающуюся в реальных условиях. Действительно, изложенное дает основание полагать, что *более или менее длительное нарушение гомеостаза наряду с реакциями, восстанавливающими гомеостаз, влечет за собой развитие в мозге структурных изменений, которые обеспечивают мозгу возможность адаптации к нарушениям гомеостаза, т. е. возможность функционирования при заведомо измененной внутренней среде организма.*

В плане нашего изложения существенно, что адаптационный структурный след, формирующийся в мозге как основа адаптации к гипоксии или гипогликемии, первоначально не связан со специфической функцией мозга как органа поведения и по своему значению для организма может рассматриваться как пример элементарной, первичной, «донервной памяти». Однако локализация этого элементарного памятного следа в головном мозге открывает возможность его влияния на специфическую память, свойственную мозгу, — на процесс формирования временной связи, так как в основе обеих форм памяти лежит в конечном счете одно и то же явление — активация синтеза нуклеиновых кислот и белков. Одна из конкретных возможностей влияния генерализованной активации синтеза нуклеиновых кислот и белков, развивающейся при адаптации к гипоксии, на формирование временных связей связана с тем, что значительное увеличение концентрации РНК, наблюдаемое при этом в коре, однозначно свидетельствует об увеличении в нейронах количества рибосом. Рибосомы, составляющие более 90% всей РНК, как известно, не специфичны, т. е. могут быть запрограммированы любой информационной РНК и использованы как место синтеза любых белков. В связи с этим возбуждение нейронов, имеющих запас рибосом, быстрее приведет к синтезу белков, необходимых в данный момент, например белков, необходимых для реорганизации межнейронных синаптических связей и фиксации возникшего памятного следа.

На основе такого рода соображений мы решили осуществить перекрест двух уровней памяти, т. е. изучить влияние активации синтеза нуклеиновых кислот и белков, вызванной адаптацией к гипоксии, на формирование временных связей. При этом адаптация проводилась либо на небольшой высоте, либо путем постепенного увеличения «высоты» во время «подъемов» в барокамере, так как мы стремились «обойти» первую стадию реакции на гипоксию, сопряженную с альтернативными изменениями в мозге и нарушениями высшей нервной деятельности.

Таблица 12. Влияние высотной гипоксии на выработку и сохранение условного рефлекса активного избегания и избавления у мышей линии BALB/c

Длительность пребывания на высоте 1600 м	Число животных	Число сочетаний, необходимых для выработки условного рефлекса		Сохранение условного рефлекса, %	
		Массированное обучение *	Растянутое обучение **	Массированное обучение *	Растянутое обучение **
1. Контроль (до подъема на высоту)	14	7,2±1,4	5,7±1,1	68,5±9,1	72,2±7,5
2. 6 суток	14	8,4±2,2	7,5±1,6	70,1±13,0	59,9±13,0
3. 10 суток	13	8,5±2,8	4,7±1,2	79,6±8,5	70,4±10,6
4. 18 суток	14	4,8±1,2	1,8±0,5	93,8±6,7	100,0±0,0
5. 37 суток	15	2,8±0,9	2,2±0,8	100,0±0,0	91,0±4,1

Достоверность различий

R ₁₋₂	н/д	н/д	н/д	н/д
R ₁₋₃	н/д	н/д	н/д	н/д
R ₁₋₄	н/д	<0,01	<0,05	<0,01
R ₁₋₅	<0,02	<0,02	<0,01	<0,05

* Интервал между сочетаниями 20 сек.

** Интервал между сочетаниями 90 сек.

В экспериментах, выполненных А. З. Иваншиной и нами, изучалось влияние адаптации к умеренной гипоксии на высоте 1600 м (побережье озера Иссык-Куль). Выяснилось, что в этих условиях у животных различных генетических линий наблюдается значительное увеличение как скорости выработки, так и степени сохранения оборонительных условных рефлексов активного и пассивного избегания.

Данные, приведенные в табл. 12, иллюстрируют это положение применительно к мышам линии BALB/c. Из табл. 12 следует, что наметившаяся на 6-е сутки пребывания на высоте тенденция к замедлению процесса выработки и уменьшению степени сохранения условного рефлекса активного избегания в лабиринте оказалась недостоверной; на 10-е сутки адаптации показатели сохранения и выработки также не отличались от контроля. Позже, на 18-е сутки, скорость выработки и степень сохранения условного рефлекса оказались значительно выше, чем в контроле; на 37-е сутки при сформировавшейся адаптации этот результат закрепился и выразился в том, что скорость выработки при массированном и растянутом обучении была увеличена в 2,5 раза, а степень сохранения повысилась на 30 и 20% соответственно.

Таблица 13. Сохранение условного рефлекса активного избегания при адаптации к высотной гипоксии и в процессе деадаптации

Время после прекращения гипоксических воздействий	Число животных	Число сочетаний		Показатель сохранения рефлекса, %
		при выработке рефлекса	при воспроизведении рефлекса	
1. Контроль	20	31,0±1,6	14,8±1,1	49,0±5,3
2. 1 сутки	10	26,6±0,4	7,3±0,5	71,7±2,8
3. 5 суток	10	27,3±1,7	8,1±1,2	69,2±4,7
4. 10 суток	10	25,2±1,9	9,9±1,1	58,8±7,4
5. 27 суток	10	27±1,5	12,6±2,0	52,7±4,4

Достоверность различий

P ₁₋₂	<0,05	<0,01	<0,01
P ₁₋₃	н/д	<0,01	<0,01
P ₁₋₄	<0,05	<0,01	н/д
P ₁₋₅	н/д	н/д	н/д

Оценивая эти результаты, следует иметь в виду, что все опыты на адаптированных животных проводились на высоте и, следовательно, на высшую нервную деятельность могли влиять по меньшей мере два фактора, а именно: адаптация к гипоксии, сама гипоксия. В соответствии с задачей нас интересовало влияние адаптации к гипоксии, так как именно адаптация сопровождается активацией синтеза нуклеиновых кислот и белков. Поэтому все дальнейшие исследования выполнялись в лабораторных условиях: животных адаптировали к периодическим подъемам в барокамере, а изучение высшей нервной деятельности проводили в условиях нормального содержания кислорода. В экспериментах, выполненных Е. С. Соломатиной и нами, беспородных крыс-самцов в течение недели поднимали с «высоты» 1000 до 5500 м, а затем ежедневно поднимали на эту «высоту» в течение 40 суток.

У адаптированных и контрольных животных изучали оборонительный условный рефлекс активного избегания в У-образном лабиринте. Условным раздражителем служил свет, безусловным — электроожоженные раздражения; выработка рефлекса проводилась до критерия четырех безошибочных реакций в пяти последовательных пробах, проверка сохранения — через 24 часа после выработки.

У части животных показатели условнорефлекторной деятельности определяли через сутки после завершения адаптации, а у остальных — через 5, 10 и 27 суток после прекращения гипоксических воздействий (табл. 13). Таким образом, можно было оценить эффект адаптации и динамику исчезновения этого эффекта в процессе деадаптации. Из табл. 13 следует, что адаптация не оказала заметного влияния на число сочетаний, необходимых для

выработки условного рефлекса, но вдвое уменьшила число сочетаний, необходимых для воспроизведения рефлекса при проверке сохранения; степень сохранения рефлекса существенно возросла. Это явление достоверно определялось в ближайшие 5 суток после прекращения гипоксических воздействий; через 10 суток и позднее оно существенно уменьшилось и стало недостоверным.

Таким образом, адаптация к гипоксии как будто не повлияла на выработку временной связи, но существенно увеличила ее сохранение; в процессе деадаптации это явление постепенно исчезает.

Для того чтобы дополнительно оценить влияние адаптации на выработку условного рефлекса активного избегания (УРАИ), было осуществлено сопоставление специально отобранных адаптированных к гипоксии и контрольных животных, у которых показатель сохранения рефлекса имел одинаковую величину (71%). Выяснилось, что для получения равной степени сохранения адаптированным животным потребовалось в процессе выработки в 1,5 раза меньше сочетаний, чем контрольным. Таким образом, адаптация к высотной гипоксии делает процесс выработки рефлекса более эффективным. Однако основной полученный в эксперименте факт — увеличение степени сохранения рефлекса, вероятно, свидетельствует, что в этих экспериментах, так же как и в опытах, выполненных ранее в горах, речь идет не о первичном влиянии на процесс выработки, а о более раннем включении у адаптированных животных ответственного за сохранение процесса фиксации временной связи. Это в свою очередь приводит к тому, что для одинаковой с контролем степени сохранения рефлекса адаптированным животным требуется меньшая сила обучения.

Иными словами, активация синтеза нуклеиновых кислот и белков, обусловленная адаптацией к гипоксии, по-видимому, потенцирует процесс консолидации — фиксации временной связи, а при многократных сочетаниях это положительно сказывается на процессе выработки. Такое объяснение согласуется с динамикой исчезновения феномена увеличенного сохранения временной связи в процессе деадаптации. Действительно, развитие этого процесса, показанное на рис. 25, реализуется примерно в те же сроки, что исчезновение активации синтеза нуклеиновых кислот и белков в мозге после прекращения гипоксических воздействий.

Известно, что принятым критерием, характеризующим темп процесса консолидации временной связи, является скорость, с которой возрастает резистентность этой связи к стирающему действию электрошока. Следовательно, один из возможных способов проверки предположения о влиянии адаптации именно на процесс консолидации состоит в том, чтобы сравнить резистентность временной связи к стирающему действию электрошока у адаптированных и контрольных животных в различные сроки после выработки.

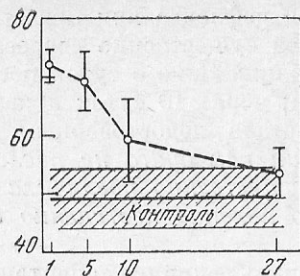


Рис. 25. Показатель сохранения условного рефлекса активного избегания в У-образном лабиринте после прекращения адаптации к высотной гипоксии

Сплошная линия и заштрихованное пространство — средняя величина и ее разброс в контроле; штриховая линия — адаптация.

По оси абсцисс — время после прекращения адаптации, сутки; по оси ординат — показатель сохранения, %

Результаты экспериментов А. З. Иваншиной, в которых было сделано такое сопоставление (табл. 14), позволяют отметить, что воздействие электрошоком через минуту после выработки полностью исключало проявление условного рефлекса у неадаптированных животных, в то время как у адаптированных при этом наблюдалась значительная степень сохранения условного рефлекса. При воздействии электрошоком через час после выработки условный рефлекс у адаптированных животных также был сохранен в большей мере, чем у контрольных. Наиболее вероятное объяснение этого явления состоит в том, что адаптация к высотной гипоксии повышает темп и совершенство консолидации временной связи.

Однако правомерность данного заключения могла быть взята под сомнение в связи с тем, что во всех ранее выполненных исследованиях не только выработка, но и проверка сохранения условных рефлексов проводились на фоне адаптации. Соответственно открытым остался вопрос: действительно ли адаптация и связанная с ней активация синтеза нуклеиновых кислот и белков избирательно влияют на процесс консолидации временной связи или это влияние распространяется также на процессы, ответственные за воспроизведение временной связи, реализующиеся при проверке сохранения рефлекса? Для решения этого вопроса в дальнейшем нами было изучено влияние адаптации к высотной гипоксии на сохранение активных оборонительных условных рефлексов, образовавшихся в Т-образном лабиринте, и пассивных условных рефлексов избегания в течение длительных отрезков времени после их выработки [Меерсон, Кругликов, Соломатина, 1976].

В результате выяснилось, что при выработке оборонительных условных рефлексов активного и пассивного избегания на фоне адаптации к высотной гипоксии длительность и степень сохранения этих рефлексов оказались резко увеличенными. Этот эффект был одинаково выражен независимо от того, происходило ли воспроизведение рефлекса на фоне продолжающейся адаптации к гипоксии или после того, как гипоксические воздействия прекратились и адаптация претерпела обратное развитие.

Таблица 14. Влияние адаптации к гипоксии на скорость консолидации временных связей у мышей

Серия эксперимента	Время пребывания на освещенной площадке, сек	
	Контроль	Адаптация к гипоксии
До выработки условного рефлекса пассивного избегания	7,73±1,84	13,60±1,73
Через сутки после выработки условного рефлекса пассивного избегания	52,70±3,70	60,0 *
При воздействии электрошока через минуту после выработки условного рефлекса пассивного избегания	6,00±1,14	34,80±5,39
через час после выработки условного рефлекса пассивного избегания	8,70±4,90	47,40±4,30

Примечание. Достоверность различий между сериями $p < 0,05$.

* Предельное время пребывания на освещенной площадке составляло 60 сек.

Таким образом, «точкой приложения» адаптации является сам процесс фиксации временной связи, а не операция воспроизведения, которая протекает одинаково при наличии и при отсутствии адаптации. Временная связь, образовавшаяся в условиях адаптации, с характерной для адаптации общей активацией синтеза нуклеиновых кислот и белков в нейронах головного мозга оказывается более долговечной и более резистентной к чрезвычайным раздражителям. Следовательно, устойчивость временной связи и длительность ее сохранения в значительной мере предопределены состоянием мозга в момент ее выработки. При этом одним из решающих параметров, характеризующих «состояние мозга», является уровень синтеза в нем нуклеиновых кислот и белков.

Представление, что именно активация синтеза нуклеиновых кислот и белков в мозге является фактором, увеличивающим при адаптации прочность и долговечность временной связи, согласуется с ранее установленным нами фактом — введение животным химических веществ, активирующих синтез нуклеиновых кислот и белков в мозге, а именно комбинация оротовой, фолиевой кислот и витамина B_{12} , также увеличивает степень сохранения условных рефлексов [Меерсон, Дергачев, Кругликов, 1966].

Тот факт, что с помощью адаптации животных к гипоксии можно активировать процесс фиксации и заставить животных быстрее запоминать и дольше помнить определенные события, привел нас к предположению, что активация синтеза нуклеиновых кислот и белков и другие изменения метаболизма, развивающиеся в головном мозге при адаптации к гипоксии, могут влиять не только на осуществление отдельных условных рефлексов, но также на поведение животных в «трудных» ситуациях окружающей среды. На основе этого предположения автор вместе с

Е. С. Соломатиной, Т. А. Клыгуль и Ю. И. Вихляевым изучал влияние адаптации к гипоксии на поведение крыс в конфликтной ситуации, обусловленной столкновением двух жизненно важных мотиваций.

Опыты проводились на белых крысах (самки) весом 200—250 г. Адаптация к высотной гипоксии создавалась в барокамере при ежедневной 5-часовой экспозиции. В первый день животных поднимали на «высоту» 1000 м, в течение последующих 10 дней «высоту» постепенно увеличивали до 7000 м. В дальнейшем крысы получали 30 гипоксических воздействий этой интенсивности. Контрольных животных, находившихся при нормальном атмосферном давлении, подвергали такому же комплексу зрительных, слуховых и тактильных воздействий, что и адаптирующихся.

После завершения курса гипоксических воздействий начинали эксперимент по воспроизведению конфликтной ситуации у адаптированных и контрольных, неадаптированных животных. Модель конфликтной ситуации создавалась в установке Т. А. Клыгуль и В. А. Кривопалова [1966]. Экспериментальная камера установки состояла из двух отделений — большого ($48 \times 38 \times 33$ см) и малого ($16 \times 13 \times 33$ см). Пол большого отделения был составлен из металлических пластин. Передвижение крысы с пластины на пластину регистрировалось счетчиком и являлось показателем двигательной активности. Переход животного из большого отделения в малое регистрировался фотоэлементом — таким образом определялось число подходов к поилке, находившейся в малом отделении. К поилке был подключен один из раздражающих электродов, вторым электродом являлась металлическая пластина пола перед поилкой. Это позволяло во время питья пропускать через крысу электрический ток. Таким способом и создавалось столкновение пищевой и оборонительной мотиваций, т. е. конфликтная ситуация.

Эксперимент первой серии длился 3 дня. В первые 2 дня животных после 24-часовой водной депривации помещали в установку на 10 мин. За это время крыса привыкала к камере, находила поилку и удовлетворяла жажду. Конфликтная ситуация создавалась на 3-й день: при попытке взять воду из поилки животное получало электроболевое раздражение при напряжении в электрической цепи 90 В. Во время 20-минутного пребывания в камере электронные счетчики автоматически регистрировали число попыток пить воду, число подходов к поилке и двигательную активность крысы в большом отделении камеры.

Статистическая обработка результатов экспериментов проведена по методу Стьюдента с использованием критерия Т.

Результаты этой серии экспериментов, проведенных на 40 контрольных и 40 адаптированных животных, представлены в табл. 15. Из нее следует, что адаптация к высотной гипоксии вызывает значительные изменения поведения испытывающих жажду крыс в условиях конфликта пищевой и оборонительной мотиваций. Существование этих изменений отражают три следующих факта. Первый

Таблица 15. Поведение контрольных и адаптированных к высотной гипоксии животных в условиях конфликтной ситуации

Показатель	Контроль	Адаптация	p
Число взятий воды из поилки	$3,4 \pm 0,3$	$11,1 \pm 1,9$	$<0,001$
Число подходов к поилке	$12,2 \pm 1,9$	$16,0 \pm 2,0$	н/д
Двигательная активность (число перемещений)	$19,5 \pm 3,6$	$9,3 \pm 1,3$	$<0,01$

состоит в том, что адаптированные к гипоксии животные, получив при попытке утолить жажду сильное болевое раздражение, несмотря на это, совершают еще 11 таких попыток, а контрольные делают только 3 попытки взять воду из поилки (см. табл. 15). Иными словами, столкновение пищевой и оборонительной мотиваций обнаружило, что предварительная адаптация к гипоксии в 3 раза повышает устойчивость питьевого рефлекса, т. е. препятствует его подавлению при действии «конфликтного» болевого раздражителя.

Второй факт состоит в том, что у адаптированных животных общее число подходов к поилке практически такое же, как у контрольных животных. Адаптированные животные делают 16, а контрольные 12 подходов (см. табл. 15). Однако у контрольных животных лишь 28% подходов заканчивается взятием воды, а остальные не завершаются осуществлением питьевого рефлекса. У адаптированных животных, напротив, 69% подходов завершается осуществлением пищевой реакции. Таким образом, адаптация к гипоксии значительно уменьшает количество незавершившихся питьем подходов и делает поведение животных в конфликтной ситуации более эффективным с точки зрения осуществления питьевого рефлекса.

Третий факт состоит в том, что двигательная активность адаптированных к гипоксии животных в условиях конфликтной ситуации была уменьшена по сравнению с контролем. Так, у адаптированных животных было зарегистрировано 9 перемещений в большом отделении установки, а у контрольных — 19 (см. табл. 15). Следовательно, увеличение числа взятий воды из поилки, которое реализуют адаптированные животные, нельзя объяснить общим увеличением их двигательной активности.

Эти факты приводят к мысли, что осуществление жизненно важного для испытывающих жажду животных питьевого рефлекса оказывается при адаптации к гипоксии возможным благодаря более эффективному у адаптированных животных торможению оборонительного рефлекса.

Для проверки этого предположения во второй серии опытов, проведенных на контрольных и адаптированных крысах, животные, в течение суток не получавшие воды и впервые попадавшие в экспериментальную камеру, подходили к поилке и начинали пить

при отсутствии болевого раздражения. Затем давалось минимальное раздражение, которое постепенно увеличивалось до тех пор, пока крыса не переставала пить и не отпрыгивала от поилки. Оказалось, что напряжение в электрической цепи, при котором у контрольных животных прекращалось осуществление питьевого рефлекса в данных условиях, составляет $24,9 \pm 1,9$ В, а у адаптированных к гипоксии — $48,4 \pm 2,2$ В. Иными словами, чтобы прервать осуществление начавшейся питьевой реакции, адаптированным животным требуется вдвое большее болевое раздражение, чем контрольным. Таким образом, адаптированные к гипоксии крысы отличаются от контрольных тем, что они обладают гораздо большими возможностями реализовать питьевую мотивацию вопреки действию болевого раздражителя.

Описанные факты могут иметь несколько различных объяснений. Первое возможное объяснение состоит в том, что у адаптированных к гипоксии животных нарушена выработка пассивного избегания. Действительно, в условиях использованного нами конфликта, как и в условиях конфликта пищевой и оборонительной мотиваций [Pare, Livingston, 1970], должна осуществляться выработка пассивного избегания. Можно допустить, что под влиянием постепенной тренировки к высотной гипоксии у животных ослабляется или утрачивается способность к торможению «наказываемых» реакций, вследствие чего резко ухудшается выработка и осуществление пассивного избегания. Однако такому пониманию особенностей поведения адаптированных животных прямо противоречат следующие факты.

Ранее нами [Меерсон, 1973] было обнаружено, что у адаптированных к высотной гипоксии крыс выработка пассивного избегания, осуществлявшаяся по методике Буреша и Бурешовой [Bures, Buresova, 1963], протекала так же, как у контрольных животных: время пребывания в «безопасном» отделении установилось в исходном опыте у обеих групп животных было одинаковым. Сохранение же выработанного рефлекса через сутки и позднее у адаптированных животных было значительно и достоверно лучше, чем в контроле. Аналогичные данные были получены в опытах на адаптированных к гипоксии мышах, у которых пассивное избегание исследовалось по методике Ярвика и Коппа [Jarvik, Kopp, 1967]. Таким образом, при использовании традиционных и наиболее адекватных методик исследования пассивного избегания каких-либо нарушений последнего у адаптированных животных не выявлено. С этим согласуются результаты ранее опубликованных [Меерсон, Кранц, Садыралиев, 1973] цитологических исследований мозга адаптированных к гипоксии животных. В этих исследованиях, проводившихся в ходе гистоавтордиографического изучения синтеза белка в нервных и глиальных клетках, не было обнаружено деструктивных изменений в церебральных структурах. Следовательно, предположение о связи особенностей поведения адаптированных животных в конфликтной ситуации с нарушениями у них выработки пассивного избегания вследствие выз-

Таблица 16. Показатели порога болевой чувствительности, величины питьевой мотивации и спонтанной двигательной активности контрольных и адаптированных к высотной гипоксии животных вне конфликтной ситуации

Показатель	Контроль	Адаптация	p
Порог болевой чувствительности, В	$36,9 \pm 0,7$	$27,5 \pm 1,10$	$< 0,01$
Интенсивность мотиваций (по количеству воды в мл, выпиваемой за 10 мин после 24 час жажды)	$6,3 \pm 0,3$	$6,7 \pm 0,4$	н/д
Спонтанная двигательная активность (число перемещений за час)	$24,9 \pm 4,6$	$23,0 \pm 5,5$	н/д

ванных гипоксическими воздействиями повреждений мозговых структур не может быть принято.

Второе возможное объяснение состоит в том, что адаптация к высотной гипоксии повышает порог болевой чувствительности и, таким образом, делает животных менее чувствительными к электротоку. Третье вероятное объяснение — адаптация к высотной гипоксии каким-то образом повышает интенсивность питьевой мотивации, которая благодаря этому доминирует и не может быть подавлена болевым раздражителем. Наконец, возможно, что адаптация к высотной гипоксии каким-то образом повышает двигательную активность. Это обстоятельство приводит к многочисленным бесперспективным подходам к поилке.

Последние три возможности были изучены в заключительной серии экспериментов, где у животных вне конфликтной ситуации измеряли порог болевой чувствительности, интенсивность питьевой мотивации и двигательную активность.

Как показано в табл. 16, порог болевой чувствительности достигался у контрольных животных при 36,9 В в электрической цепи, а у адаптированных к гипоксии — при 27,5 В. Контрольные и адаптированные животные в течение 10 мин после 24-часовой водной депривации выпивали соответственно 6,3 и 6,7 мл воды. Вне конфликтной ситуации контрольные животные в течение часа в узкой камере сделали 24 перемещения, а адаптированные — 23 (см. табл. 16). Приведенные данные свидетельствуют о том, что вне конфликтной ситуации порог болевой чувствительности у адаптированных к гипоксии крыс не только не повышен, а снижен, интенсивность питьевой мотивации не изменена, двигательная активность не отличается от контроля. Таким образом, повышение питьевой мотивации, увеличение двигательной активности, повышение порога болевой чувствительности, а также нарушение выработки пассивного избегания не играли роли в механизме наблюдаемого явления.

Полученные данные позволяют заключить, что адаптация к гипоксии вне условий конфликта не меняет осуществление как питьевой, так и оборонительной мотиваций; в конфликте адапти-

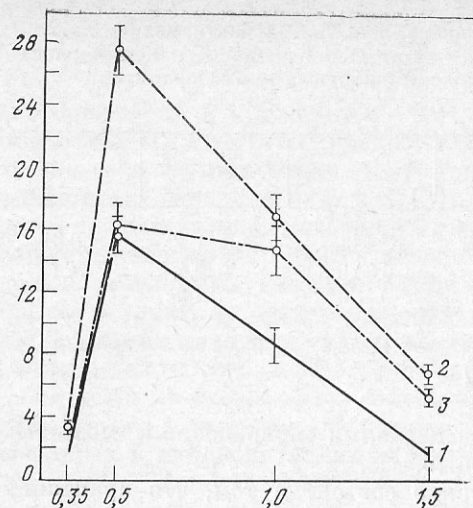


Рис. 26. Влияние адаптации к холоду и гипоксии на число агрессивных реакций у мышей при различной силе тока
1 — контроль;
2 — адаптация к холоду;
3 — адаптация к гипоксии.
По оси абсцисс — сила тока, мА;
по оси ординат — число агрессивных реакций в 1 мин

рованные животные приобретают способность подавлять оборонительную мотивацию и вопреки боли реализовать питьевую, в данном случае жизненно важную, мотивацию. Пользуясь, на наш взгляд, условной, но достаточно выразительной терминологией зоопсихологов, можно сказать, что адаптация повысила «выдержку» и, таким образом, позволила животным осуществить свой питьевой инстинкт при такой силе болевого раздражения, которая делала невозможным осуществление инстинкта у неадаптированных животных.

Таким образом, реализованный нами «перекрест» двух уровней памяти оказался весьма эффективным и адаптацию к высотной гипоксии удалось использовать как фактор управления процессами высшей нервной деятельности.

Активирующее влияние адаптации к гипоксии на процесс фиксации временных связей и ее позитивное влияние на поведение животных в конфликтной ситуации явились основой для использования адаптации с целью повышения резистентности мозга к повреждающим факторам. В результате многолетних исследований, обзор которых дан в ранее опубликованной монографии [Меерсон, 1973], показано, что предварительная адаптация взрослых животных к высотной гипоксии может предотвратить или уменьшить повреждающее действие на мозг таких чрезвычайных раздражителей, как сильный звук, электрошок, и таких токсических факторов, как алкоголь, коразол и галлюциноген ДЛК. В совокупности эти данные делают целесообразным клинко-физиологическое изучение влияния адаптации к прерывистой гипоксии на резистентность людей к факторам, нарушающим высшую нервную деятельность.

Такие исследования тем более необходимы, что адаптация к высотной гипоксии является только частным примером того, как

посредством адаптации организма к определенному физическому фактору среды можно формировать его поведенческие реакции. В недавних исследованиях, выполненных Е. Е. Устиновой и нами, выяснилось, что предварительная адаптация животных к холоду существенным образом влияет на их поведение, оцениваемое по критерию агрессивности. Для изучения агрессивности пару мышей обычно помещают в камеру, через пол которой пропускают нарастающей силы ток. При этом у животных возникает агрессивная реакция в виде так называемых драк. Число этих агрессивных реакций характерным образом меняется в зависимости от силы электроболевого раздражителя [Tedeschi et al., 1959]. Кривые на рис. 26 показывают, что у контрольных животных при силе тока, близкой к пороговой (0,035 мА), число таких агрессивных реакций за 3 мин составляло 1,1. Максимум агрессивных реакций наблюдался при силе раздражающего тока 0,5 мА и составлял 15,7, а затем по мере увеличения силы тока число агрессивных реакций резко падало. На рис. 26 показано, что у животных, адаптированных к холоду, количество агрессивных реакций так же зависело от силы примененного раздражителя, но при всех использованных параметрах тока оно было в 2—3 раза выше, чем в контроле. Таким образом, адаптация к холоду вызвала увеличение количества агрессивных реакций при болевом воздействии на животных. Разумеется этот факт требует анализа, и вместе с тем в совокупности с изложенными выше данными о влиянии адаптации к гипоксии на поведение животных в конфликтных ситуациях он позволяет прийти к заключению, что адаптация к физическим факторам внешней среды может быть использована как одно из средств, предопределяющих поведенческие реакции в «трудных» для организма ситуациях, и открывает возможности управления поведением.

Стресс и стрессорные повреждения

В предыдущих главах было показано, что в ситуациях, когда среда выдвигает перед организмом новую задачу, возникает общий адаптационный стресс-синдром. Данный синдром не только предшествует развитию устойчивой адаптации, но играет важную роль в ее формировании. Это обеспечивается, во-первых, путем мобилизации энергетических и структурных ресурсов организма и их направленного перераспределения в сторону преимущественного обеспечения систем, ответственных за адаптацию к данному фактору, в которых формируется системный структурный след, а во-вторых, путем прямого влияния стрессорных гормонов и медиаторов на метаболизм и функцию клеток системы, где формируется системный структурный след.

По мере формирования системного структурного следа и устойчивой адаптации нарушения гомеостаза, составляющие стимул стресс-синдрома, постепенно исчезают и сам стресс-синдром, сыграв свою роль в становлении адаптации, постепенно ликвидируется (см. рис. 11). Это представление определяет соотношение между стрессом и адаптацией и позволяет подчеркнуть, что стресс-синдром сложился в процессе эволюции как необходимое неспецифическое звено более сложного целостного механизма адаптации. Однако этим значение стресс-синдрома в жизни организма не ограничивается. В реальной действительности существуют так называемые безвыходные, или тупиковые, ситуации, когда требования среды не могут быть удовлетворены с помощью специфических поведенческих или иных реакций: формирование адекватной среде функциональной системы и системного структурного следа оказывается невозможным и адаптация не реализуется.

При действии необычайно сильного и неотвратимого безусловного раздражителя — непосильной нагрузки, холода, голода, боли, от которых нельзя уйти, эти ситуации оценивают как ситуации «непреодолимой трудности», или «вынужденного терпения». При действии стереотипов условных раздражителей, которые выступают как сигналы приближения повреждающих факторов, а также при длительном сохранении разрыва между сильной потребностью и отсутствием информации о том, можно ли ее удо-

влетворить, эти ситуации оцениваются как явления «западни», «тревоги» и т. д. Во всех ситуациях такого рода отсутствие возможности реализовать адаптацию приводит к тому, что нарушения гомеостаза, составляющие стимул стресса, сохраняются долго. Длительным оказывается возбуждение адренергической и гипоталамико-адреналовой систем, составляющее содержание стресса.

В результате необычно длительного и интенсивного действия высоких концентраций катехоламинов и глюкокортикоидов могут возникать самые различные повреждения, составляющие область так называемых стрессорных заболеваний, занимающую одно из основных мест в современной медицине. В настоящее время доказана роль стресса как главного или вспомогательного этиологического фактора язвенных поражений слизистой желудка, гипертонической болезни, атеросклероза, нарушений функции и структуры ранее здорового и еще в большей мере больного сердца, иммунодефицитных состояний и даже злокачественных опухолей.

По существу, эти факты означают, что при определенных условиях стресс-синдром из общего неспецифического звена адаптации организма к различным факторам среды превращается в общее неспецифическое звено патогенеза заболеваний, ограничивающих срок человеческой жизни.

Положение о роли стресса в патологии настолько популярно, что нередко заслоняет от внимания исследователей его основную, эволюционно детерминированную роль как звена адаптации и мешает сосредоточить внимание на важнейшем обстоятельстве, которое состоит в том, что большинство людей и животных, поставленных в так называемые безвыходные ситуации, не погибают, а приобретают ту или иную степень резистентности к этим стрессорным ситуациям.

Такие стрессорные ситуации в форме длительных периодов голода, холода, стихийных бедствий, межвидовых и внутривидовых конфликтов всегда широко представлены в естественной среде обитания, к которой успешно адаптируются животные. В среде обитания Homo sapiens качественно более сложные социально детерминированные стрессорные ситуации представлены не менее широко. Действительно, только в течение последнего, сравнительно короткого отрезка своей истории человечество прошло через периоды рабства, крепостного права, мировых войн и при этом отнюдь не деградировало, продемонстрировав, таким образом, высокую эффективность адаптации к так называемым безвыходным стрессорным ситуациям.

Это означает, что временное превращение стресс-синдрома из звена адаптации в звено патогенеза — не конец жизненного процесса, а его промежуточный этап. Этим превращением дело не ограничивается — большинство животных и людей не умирает от длительных и повторных стрессорных ситуаций и, следовательно, организм должен обладать механизмами, обеспечивающими адаптацию к самому стрессу.

Экспериментально показано, что при длительном и особенно многократном действии таких тяжелых стрессоров, как иммобилизация или боль, активация адренергической и гипофизарно-адреналовой систем с каждым разом становится все меньше [Mikulaj et al., 1974; Keim, Sigg, 1976]. Так, 1-е введение формалина в кожу спины вызывает у крыс увеличение концентрации кортикостерона в крови в 4,5 раза, а 22—27-е введение вообще не влияет на концентрацию этого гормона. Такое прекращение стресс-реакции не зависит от истощения надпочечников — введение адаптированным к боли животным АКТГ вызывает у них больший подъем концентрации кортикостерона в крови, чем у контрольных.

Эти данные приводят к мысли, что одним из факторов адаптации к стрессорным ситуациям окружающей действительности, из которых невозможно выйти посредством поведенческих реакций, является активация центральных регуляторных механизмов, которые при действии болевого и других аналогичных раздражителей тормозят выход рилизинг-факторов, АКТГ и, как следствие, кортикостерона и катехоламинов. В головном мозге системы тормозных нейронов осуществляют синтез и выделение тормозных медиаторов: ГАМК, глицина, дофамина, серотонина и, возможно, энкефалинов. Можно предположить, что именно эти тормозные системы ограничивают стресс-синдром и играют роль в адаптации организма к безвыходным на первый взгляд стрессорным ситуациям.

Аналогичным образом на периферии действуют регуляторные системы адениннуклеотидов, простагландинов, антиоксидантные системы, которые, выступая в роли модуляторов, могут ограничивать чрезмерные эффекты катехоламинов и других факторов, предотвращая, таким образом, стрессорные повреждения.

По существу, эти предполагаемые механизмы адаптации к затянувшимся стрессорным ситуациям являются механизмами естественной профилактики стрессорных повреждений. Следовательно, их изучение представляет не только теоретический интерес, но и может обеспечить выявление определенных метаболических регуляторов и использование их для активной профилактики стрессорных повреждений организма.

Резюмируя, мы можем сказать, что *проблема стресса в настоящее время имеет по меньшей мере три связанные между собой грани, а именно: стресс как звено в механизме адаптации, стресс как звено в патогенезе болезней и, наконец, адаптация к стрессорным ситуациям и естественная профилактика стрессорных заболеваний.*

Первый из этих аспектов — роль стресса в механизме адаптации — рассмотрен в предыдущих главах. Предметом дальнейшего изложения будут превращение стресса в звено патогенеза, механизм стрессорного повреждения некоторых внутренних органов, естественные механизмы профилактики стрессорных повреждений и возможности активной химической профилактики стрессорных повреждений на основе этих механизмов.

Повреждающая стрессорная ситуация и патогенез стрессорных язв желудка

Многообразные ситуации, вызывающие тяжелый и длительный стресс, чреватый повреждением внутренних органов, в конечном счете сводятся к конфликту между повелительной потребностью немедленно осуществить оборонительную, пищевую, половую реакции и непреодолимым запретом на осуществление этих реакций. В самой элементарной и обнаженной форме этот конфликт воспроизводят, подвергая животных болевому раздражению и одновременно лишая их возможности уйти от боли.

В качественно более сложной форме реализуется этот конфликт, когда человек подвергается социально детерминированным воздействиям, угрожающим его существованию или достоинству, а запрет на ответную реакцию наложен другими (тоже социально детерминированными) условиями, которые требуют выдержки во избежание еще больших опасностей.

Выдержка, действительно, оказывается обеспеченной путем критического напряжения механизмов коркового торможения, но при этом заторможенным или видоизмененным оказывается лишь внешний поведенческий компонент реакции. Ее внутренний вегетативный компонент, т. е. стресс-синдром, мобилизация функций кровообращения, дыхания и т. д., сохраняется и даже может оказаться более интенсивной и длительной, чем при реализации самой поведенческой реакции. Эта ситуация, под разными углами зрения рассмотренная в трудах И. П. Павлова [1952], Г. Ф. Ланга [1948, 1950], П. К. Анохина [1948], К. В. Судакова [1971] и других исследователей, должна характеризоваться, в частности, тем, что усиленный стресс-синдром проявляется длительными и значительными повышениями концентрации катехоламинов и глюкокортикоидов в крови.

Не рассматривая здесь достаточно сложный вопрос, в какой мере воспроизводимы на животных стрессорные ситуации, вызывающие заболевания человека, следует, по-видимому, считать вполне оправданным реальное положение, которое сложилось в науке и состоит в том, что для приближенного моделирования таких ситуаций используется главным образом упомянутый основной конфликт между «потребностью» реализовать оборонительную реакцию и «запретом» на эту реакцию.

В ходе такого моделирования очень скоро выяснилось, что степень стресс-синдрома и возникающих повреждений существенно возрастает, если на основной элементарный конфликт наслаиваются дополнительные воздействия, усиливающие активацию аппарата эмоций. Такими дополнительными воздействиями являются введение сигналов, заранее уведомляющих о неизбежном болевом ударе, нанесение ударов через случайные не слишком короткие промежутки времени, порождающие ожидание боли, сопряженное с тревогой и страхом. Аналогичное значение имеет введение, помимо основного конфликта, дополнительных, а имен-

но: нанесение боли в ответ на выработанную пищевую реакцию или нанесение боли в ответ на реакцию, с помощью которой раньше животному удавалось уйти от опасности.

Для того чтобы оценить соотношение основного и дополнительных конфликтов в возбуждении стресс-реализующих систем и развитии стрессорного повреждения, целесообразно обратиться вначале к наиболее изученным стрессорным повреждениям — стрессорным язвам желудка — и затем к стрессорным повреждениям сердца и к другим стрессорным повреждениям.

Язвенные поражения желудка при самых различных стрессорных воздействиях возникают с таким большим постоянством, что были внесены в список обязательных признаков первой аварийной стадии стресс-синдрома. Это, разумеется, не так. Стресс-синдром, реализующийся как неспецифическое звено адаптации, может не сопровождаться развитием язвенных поражений слизистой желудка, но несомненно, что развитие таких поражений составляет одно из первых и достаточно четких проявлений превращения стресса в звено патогенеза, причем проявление это поддается точной количественной оценке. Поэтому именно язвенные поражения играют наиболее важную роль в выяснении механизма стрессорных повреждений.

Язвенные поражения слизистой желудка обнаружены в настоящее время практически при всех воздействиях, которые приводят к тяжелому стрессу. Так, у человека такие поражения доказаны при сепсисе [Douglas Le Vein, 1970], ожогах [O'Neill et al., 1967], травме, хирургических операциях [Fletcher, Harkins, 1954; Goodman, Frey, 1968]. Дебют и обострения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки у человека во многих случаях развиваются после тяжелых эмоциональных потрясений. У животных, главным образом у крыс, язвы закономерно развиваются в результате длительной иммобилизации [Rossi et al., 1956; Brodie, 1963] под влиянием не повреждающих тканей, но неотвратимых болевых воздействий [Weiss, 1971] и еще в большей мере под влиянием рассматриваемых в дальнейшем конфликтных ситуаций, вызывающих эмоции страха и тревожного ожидания.

Голдмэн и Россофф [Goldman, Rosoff, 1968] на основе сопоставления гистологических, электронно-микроскопических и гистохимических данных пришли к заключению, что во всех случаях стрессорные язвы желудка у крыс представляют собой «линейные инфаркты слизистой».

Крист и Фримэрок [Kristt, Freimark, 1973] создавали стрессорную ситуацию у крыс, которые добывали себе пищу путем нажатия на педаль и при этом получали болевой удар тока либо через пол камеры по лапам, либо через вживленный в мозг электрод. Этот конфликт между пищевым и оборонительным безусловными рефлексам закономерно приводил к развитию язвенных поражений и других патологических изменений слизистой желудка, которые явились предметом детальных морфологи-

ческих исследований. При изучении этих поражений авторы подтвердили данные Голдмэна и Россофа и пришли к заключению, что тяжелый стресс вызывает в желудке изменения двоякого рода, а именно: своеобразную метаплазию слизистой оболочки и язвенно-геморрагические поражения, обычно являющиеся объектом внимания исследователей. На основании изучения динамики развития этих последних поражений авторы полагают, что во время стресса происходит спазм артериол мышечной оболочки желудка, который влечет за собой стаз и далее кровоизлияние в слизистую оболочку или подслизистый слой. В итоге ишемического повреждения слизистой и кровоизлияния в нее развиваются очаговые некрозы железистого эпителия с последующими изъязвлениями. Эти ишемические некрозы и образующиеся на их месте язвы по форме нередко бывают линейными или узкими, извитыми. В итоге возникает типичная картина достаточно узких продольных или извитых стрессорных язв с геморрагическими краями, где видны железосодержащие пигменты крови. Более подробно представление о динамике событий в слизистой желудка при стрессе представлено в схеме Криста и Фримэрка [1973].

В плане нашего изложения важны регуляторные факторы, которые приводят к спазму артериол и последующему некрозу слизистой. Для оценки этих факторов существенно, что язвенные поражения слизистой желудка развиваются главным образом не во время самого стрессорного воздействия, а некоторое время спустя; важнейшим условием язвенного эффекта самых различных стрессорных ситуаций является отсутствие в желудке пищевых масс. Иными словами, язвы развиваются после стрессорных воздействий на голодных животных.

Исследуя значение этих важных обстоятельств, Дисидерато и Теста [Desiderato, Testa, 1976] в экспериментах на крысах с фистулой желудка показали, что во время самого стрессорного воздействия (пребывание в камере, через пол которой животные получали электрошоковые удары) возбуждение адренергической системы приводит к полному торможению секреции желудочного сока: лишь после прекращения стрессорного воздействия, восстанавливается тонус блуждающего нерва и секреция желудочного сока быстро достигает нормального, но не увеличенного уровня.

Наблюдавшаяся в этих опытах постстрессорная реализация язв в условиях нормальной кислотности и ферментативной активности желудочного сока означает, что во время стресса в слизистой желудка возникли изменения, в результате которых она утратила резистентность к переваривающему действию сока. Иными словами, участки слизистой, поврежденные во время стресса адренергической вазоконстрикцией и ишемией, подвергаются перевариванию после стресса, когда восстанавливается активность парасимпатического отдела нервной системы и детерминированная блуждающим нервом секреция желудочного сока. Это представление объясняет факт, что развитие стрессорных язв может быть предотвращено как аденолитиками, блокирующими

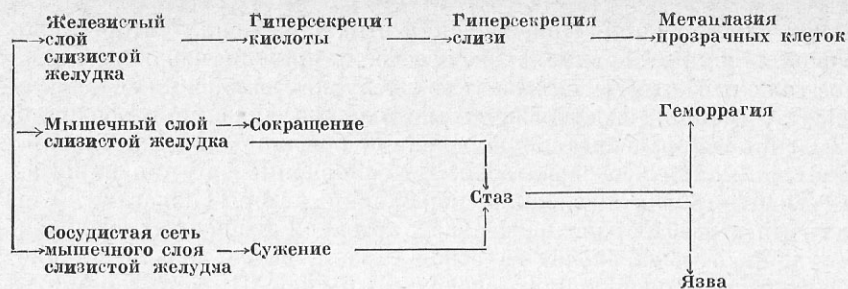


Схема патогенеза язв желудка, вызванных эмоционально-болевым стрессорным воздействием [по Kristt, Freimark, 1973]

адренергический спазм артериол, так и холинолитиками, блокирующими постстрессорное восстановление желудочного сока.

Действительно, показано, что диэтилтиокарбомилпиколиновая кислота, ингибирующая дофамин- β -гидроксилазу и превращение допамина в норадреналин в синаптических нервных окончаниях, не проникает через гематоэнцефалический барьер и не реализует своего эффекта в мозге, соответственно она не предотвращает стрессорных язв у крыс. Однако бутириловое производное пиколиновой кислоты — β -бутирилпиколиновая кислота, проникающая через гематоэнцефалический барьер и подавляющая дофамин- β -гидроксилазу непосредственно в головном мозге, закономерно предотвращает развитие язвенных поражений желудка при стрессе [Nidaka et al., 1974]. Таким образом, центральное подавление возбуждения адренергической регуляции может предупреждать стрессорные поражения желудка.

В экспериментах Хоузера и сотрудников [Houser et al., 1975] животных помещали в специальные клетки, где они вынуждены были двигаться 24 часа в сутки, причем начиная с 3-го дня они были вынуждены двигаться больше. Пищу эти крысы получали раз в сутки и к 7-му дню погибали, имея выраженные язвенные поражения слизистой желудка. Антихолинергический препарат скополаминбромид, подавляющий желудочную секрецию, не влиял на смертность животных, но существенно уменьшал размеры и число язв.

Таким образом, сильное возбуждение адренергической регуляции является наиболее вероятным фактором, повреждающим слизистую желудка при стрессе, а последующее восстановление тонуса парасимпатической регуляции реализует это повреждение, приводит к развитию язв.

Очевидная роль возбуждения адренергической регуляции в реализации самого стресс-синдрома и в развитии стрессорных повреждений породила целый ряд исследований, в которых тяжесть стрессорного воздействия — эффективность повреждающего действия различных стрессорных ситуаций — оценивали по расходу катехоламинов и степени язвенных повреждений желудка.

Выяснилось, что содержание норадреналина в головном мозге закономерно уменьшается при сильном болевом раздражении [Thierry et al., 1968], при воздействии холода [Maynert, Levi, 1964], при электросудорожном воздействии [Hinesley et al., 1968]. Это дало повод думать, что данный сдвиг является обязательным компонентом стресс-реакции. Однако в дальнейшем было показано, что при меньшей силе раздражения увеличенное содержание катехоламинов в крови и возросшее выделение их с мочой не сопровождается снижением содержания катехоламинов в мозге, так как возросший расход катехоламинов уравнивается увеличением их ресинтеза [Smookler, Buckley, 1969].

Вполне аналогично при сильном, но длительном стрессорном воздействии вначале возникают увеличенное выделение катехоламинов и снижение их содержания в головном мозге, а затем развивающаяся активация ресинтеза катехоламинов приводит к восстановлению их содержания, несмотря на повышенное выделение. При хронических стрессорных ситуациях наблюдается нормальное содержание катехоламинов при значительном увеличении их кругооборота. В плане нашего изложения наибольший интерес представляют данные, позволившие на основании сдвигов в содержании катехоламинов и степени язвенных повреждений слизистой желудка выявить роль эмоционального компонента в воздействии стрессорных ситуаций на организм.

Паром и Ливингстоном [Pare, Livingston, 1970] было показано, что продолжавшееся в течение 2 час электробоевое воздействие (электробоевой удар 3 мА каждые 30 сек) приводит к сравнительно небольшому (на 13%) снижению содержания норадреналина в полушариях головного мозга. Если каждому удару предшествует определенный звук, продолжавшийся 10 сек, то содержание норадреналина падает на 35%. Иными словами, предупредительный об опасности условный раздражитель, действующий в безвыходной ситуации, когда от опасности нельзя уйти, резко увеличил ответную стресс-реакцию организма.

На следующем этапе исследования были использованы крысы, обученные добывать пищу в специальной камере путем нажатия на дверцу. Эти животные были трижды подвергнуты длительному 22-часовому стрессорному воздействию, которое состояло в том, что в ответ на каждое нажатие одновременно с пищей давался удар тока, т. е. многократно создавался конфликт между пищевым и оборонительным безусловными рефлексам. В контрольной серии вслед за нажатием давалась только пища. Электробоевые удары той же силы наносили независимо от пищевого подкрепления, т. е. те же два безусловных рефлекса реализовались, но не вступали в конфликт.

В результате сравнения этих серий выяснилось, что через 2 часа после начала эксперимента содержание норадреналина у животных контрольной серии падало на 10%, а у животных — участников конфликта — на 20%. В дальнейшем, после трех 22-часовых сеансов стресса, в мозге возникла значительная акти-

зация синтеза катехоламинов и содержание норадреналина в мозге у всех животных возросло по сравнению с исходным — у контрольных на 10%, а у конфликтных на 35%. Далее выяснилось, что у 21% контрольных крыс в результате хронического стрессорного воздействия возникли язвы и среднее число язв на один желудок составляло две. У животных — участников конфликта язвенные поражения слизистой желудка возникли в 61% случаев, а среднее число язв на один желудок составляло четыре. Таким образом, наличие в стрессорной ситуации конфликта между двумя жизненно важными безусловными рефлексам вызвало значительно более сильное возбуждение адренергической системы и соответственно в 2—3 раза большие язвенные поражения, чем простое физическое—болевое (ноницептивное) воздействие само по себе.

В исследованиях Вейса [Weiss, 1970, 1971a] конфликт создавался между прочным, заранее выработанным навыком — условным рефлексом избегания боли — и безусловным болевым раздражителем, который давали в ответ на успешную реакцию избегания. Такой конфликт в форме «наказания за выработанный навык» также приводил к развитию значительно больших язвенных поражений желудка, чем простое болевое раздражение, от которого нельзя уйти. В совокупности эти данные означают, что по меньшей мере два эмоциональных фактора — тревожное ожидание, вызванное предупреждением о боли, и конфликт между безусловными рефлексам или между прежним опытом и реальностью — резко усиливают стресс-синдром в создаваемых экспериментально безвыходных ситуациях и отягощают повреждающее действие стресса. Нетрудно заметить, что аналогичные факторы могут играть роль в сложных социальных коллизиях, вызывающих стресс-синдром и стрессорные заболевания у *Homo sapiens*. Именно поэтому при изучении патогенеза стрессорных повреждений сердца и естественных антистрессорных систем организма нами было использовано рассматриваемое в дальнейшем эмоционально-болевое стрессорное воздействие — так называемый невроз тревоги по Десидерато [Desiderato et al., 1974], который сочетает оба эти момента — конфликт и тревогу ожидания.

Оценивая данные о повреждающем действии стресса, следует иметь в виду, что, помимо конструкции стрессорной ситуации, важную роль в возникновении или невозникновении язв и других повреждений играет генетически детерминированная или приобретенная в онтогенезе резистентность организма к стрессу. Одним из наиболее элементарных факторов, определяющих такую резистентность, является возраст. Так, И. П. Анохина [1975] показала, что исходная концентрация норадреналина в мозге молодых неполовозрелых крыс меньше, чем у взрослых, а при воздействии стрессорной ситуации (иммобилизация + боль) концентрация норадреналина у них снижается в меньшей степени в связи с большей мощностью аппарата ресинтеза катехоламинов. Соответственно язвенные поражения слизистой желуд-

ка у молодых крыс оказались менее выраженными, чем у взрослых.

Эта работа получила развитие и подтверждение в экспериментах Риттера и Пельцера [Ritter, Pelzer, 1978], которые показали, что при холодовом и болевом стрессорном воздействии концентрация катехоламинов в гипоталамусе и переднем мозге старых крыс снижается в большей мере, а восстанавливается медленнее, чем у взрослых крыс. Эти данные как будто свидетельствуют, что с возрастом наряду с накоплением индивидуального опыта, помогающего уходить от стрессорных ситуаций, прямая резистентность к этим ситуациям снижается.

В интересной работе Диркса и соавторов [Dirks et al., 1977] было продемонстрировано влияние на резистентность к стрессу питания в раннем онтогенезе. Оказалось, что у взрослых крыс, отнятых у матери на 15-е сутки жизни, язвы при иммобилизационном стрессе развивались в 90% случаев, а у животных, раставшихся с матерью в физиологический срок — на 22-е сутки, язвы возникли лишь на 10% случаев. Таким образом, выраженность стресс-синдрома и стрессорных повреждений отнюдь не пропорциональна интенсивности стрессорного воздействия, а находится к глубокой зависимости от генетически детерминированной или приобретенной резистентности к стрессорной ситуации. Эта резистентность, как будет видно из дальнейшего изложения, может быть активно изменена направленными воздействиями извне.

Патогенез стрессорных повреждений сердца

Адаптивные изменения функции сердца составляют необходимое звено оборонительных, агрессивных, половых реакций животных и важнейших социально детерминированных реакций человека. Можно представить себе, что при возникновении рассмотренного выше основного конфликта между этими жизненно важными реакциями и запретом на их осуществление, т. е. в условиях интенсивного и длительного стресс-синдрома, сердечно-сосудистый компонент реакций не просто сохраняется, несмотря на отсутствие самих реакций, но может сопровождаться повреждением миокарда. Такое повреждение может возникать по меньшей мере вследствие двух причин: во-первых, под влиянием необычайно длительного действия высоких концентраций катехоламинов, во-вторых, вследствие перегрузки сердца, обусловленной тем, что в отсутствие самой поведенческой реакции сосуды скелетных мышц не расширяются и сопротивление изгнанию оказывается необычно высоким. Однако между таким предположением и реальным доказательством стрессорного повреждения сердечной мышцы лежит значительная дистанция. Это определяется тем, что сердце в отличие от желудка, где язвы хорошо

видны, гораздо менее определенно сигнализирует о возникшем повреждении своих структур. Даже при тяжелых стрессорных воздействиях изменения деятельности сердца нередко проявляются такими вполне нормальными явлениями, как тахикардия или брадикардия. Многочисленные исследования, в которых такие изменения были обнаружены, весьма существенны для оценки сердечного компонента поведенческих реакций организма [Вальдман, 1975; Ведяев, 1975; Самохвалов, 1976], но сами по себе не решают вопроса о наличии при отсутствии стрессорных повреждений сердца.

Электрокардиографические сдвиги даже при наличии стрессорных нарушений метаболизма и структуры сердца могут быть сравнительно небольшими вследствие диффузного распространения повреждений. Наконец, изменения сократительной функции нередко ограничиваются комплексом явлений, свидетельствующим о мобилизации этой функции. Так, Рэндэл и соавторы [Randall et al., 1978] методом катетеризации изучали сократительную функцию левого желудочка сердца ненаркотизированных обезьян, которые были поставлены в классическую стрессорную ситуацию: создавался большой стимул для оборонительной реакции, а сама реакция была выключена фиксацией. Стимул состоял в том, что животным предъявляли звуковой раздражитель, за которым следовало электроболевое раздражение. Ответ на условный звуковой раздражитель выражался увеличением систолического давления, скорости сокращений и тахикардией. Эксперименты с денервацией показали, что этот кардиальный компонент реакции организма в основном был детерминирован возбуждением симпатической иннервации сердца и в значительно меньшей степени влиянием катехоламинов, циркулирующих в крови.

Очевидно, что эти и многочисленные аналогичные данные достаточно глубоко характеризуют сократительную функцию сердца во время стрессорных состояний, но не отвечают на вопрос, возникают ли во время стресса повреждения сердечной мышцы. Имеются многочисленные данные об альтернативных изменениях миокарда при чрезмерных нагрузках плаванием, длительном пребывании животных в вертикальном положении, травмах, ожогах, введении больших доз биологически активных веществ. Однако во всех этих случаях трудно решить, вызваны ли эти изменения избытком катехоламинов и глюкокортикоидов, т. е. активацией стресс-реализующих систем в точном смысле этого слова, или действием самой нагрузки, химических факторов и т. д.

Прямых данных о нарушении структуры и метаболизма сердца при стрессе до последнего времени было весьма немного. В экспериментах Д. И. Миминашвили и сотрудников [1956] стресс, вызывавшийся у обезьян нарушением стадно-половых отношений, привел в немногих случаях к появлению отрицательного зубца Т на ЭКГ и у одного животного к доказанному морфологически некротическому очагу в миокарде. Однако в дальней-

шем при многократном повторении аналогичных экспериментов воспроизвести этот результат не удалось [Джалагония, 1972].

В экспериментах Ю. М. Репина и В. Г. Старцева [1975] фиксация обезьян во время реализации пассивно-оборонительной реакции, т. е. бегства, привела в нескольких случаях к появлению отрицательного зубца Т на ЭКГ и повышению активности трансаминазы и креатинкиназы в крови, а в одном случае к возникновению ишемического некроза миокарда. Очевидно, результаты этого эксперимента, выполненного на 5 обезьянах, трудно поддаются количественной оценке и точному воспроизведению.

Селье [Selye, 1961] наблюдал у крыс, перенесших иммобилизационный стресс, транзиторные гистологические изменения, выражавшиеся появлением очагов фуксинофилии.

Немногочисленные, но поддающиеся количественной оценке факты о повреждающем влиянии стресс-синдрома на мышцу сердца были получены в экспериментах с эмоционально-болевым воздействием, во многом аналогичных тем, которые были описаны выше при рассмотрении стрессорных язв. Так, Бассетт и Кэйрнкросс [Bassett, Cairncross, 1975; Cairncross, Bassett, 1975] подвергали крыс электроболевым раздражениям через пол достаточно просторной клетки, где животные совершали безрезультатные попытки избавления, но реализовать этой реакции не могли. Перед каждым электроболевым ударом давали предупредительный звуковой условный раздражитель. В той серии, где удары наносили через равные промежутки времени, концентрация глюкокортикоидов в крови составляла 50—60 мкг/100 мл, а при нанесении ударов через случайные промежутки времени животные ожидали их постоянно и концентрация глюкокортикоидов достигала 85—95 мкг/100 мл. Последняя форма воздействия была основной. В результате однократного стрессорного воздействия такого рода содержание норадреналина в предсердиях снизилось на 15%, а в желудочках — в меньшей степени. Это явление, как выяснилось, было обусловлено не только увеличенным расходом катехоламинов во время стресса, но и нарушением реэвакуации выделившегося норадреналина обратно в симпатические нервные окончания. Такое нарушение реэвакуации зависело от действия высоких концентраций глюкокортикоидов. Десять суток спустя эти нарушения метаболизма катехоламинов в миокарде постепенно исчезали, несмотря на ежедневные стрессорные воздействия.

Важное исследование, представляющее собой первую попытку количественно оценить повреждение структур сердца при стрессе, было выполнено Миллером и Маловым [Miller, Malov, 1977]. В этой работе стрессорная ситуация создавалась у крыс путем электроболевого раздражения лап через пол камеры, а повреждение миокарда оценивалось по выходу ферментов из клеток изолированного сердца, подвергшихся стрессу животных и по включению в сердце радиоактивного пироглюкаты, меченого технецием, который обычно используется для диагностики инфаркта миокарда.

Выяснилось, что в ответ на стрессорные воздействия, продолжавшиеся от 4 до 16 час, активность в плазме крови лактатдегидрогеназы, глютоматоксалаат- и глютаматпируваттрансаминазы увеличилась в 2—3 раза. Эта ферментемия является надежным, но интегральным критерием повреждения, так как ферменты могут покидать поврежденные клетки любого органа, и в том числе сердца. Для того чтобы выяснить, насколько ферментемия связана именно с повреждением сердца, авторы в условиях *in vitro* измерили выход ферментов в перфузат из клеток изолированного сердца и показали, что он существенно увеличен. В дальнейшем они установили, что под влиянием стрессорного воздействия резко возрастает включение в миокард технеция, который в здоровый миокард включается в виде следов. Включение технеция растет вместе с увеличением длительности стрессорного воздействия и продолжает увеличиваться в течение некоторого времени после завершения стрессорного воздействия. Максимальное включение технеция наблюдалось через 8 час после 12-часового стрессорного воздействия. В целом результаты этой работы означают, что два классических проявления ишемического инфаркта — ферментемия и резкое увеличение включения технеция в миокард — в полной мере реализуются при стрессорном повреждении сердца.

Наиболее обоснованное в настоящее время объяснение этого факта состоит в том, что сердце при длительных стрессорных ситуациях повреждается длительным действием высоких концентраций катехоламинов. Действительно, показано, что даже через 8 час после завершения стрессорного воздействия, создававшегося электроболевым раздражением без возможности излечения, концентрация адреналина в крови крыс линии Вистар увеличена в 8 раз, а норадреналина — в 7 раз [Mandache et al., 1978]. Нетрудно представить себе, что если стрессорная ситуация не завершается достаточно быстрой адаптацией, а затягивается, то может реализоваться повреждающий эффект столь высоких концентраций катехоламинов на сердце.

В соответствии с этим известно, что большие дозы норадреналина и еще в большей мере его синтетического аналога — изопропиленорадреналина (изопротеренола), действуя опосредованно через аденилциклязную систему, вызывают увеличенное вхождение в миокардиальные клетки Ca^{2+} , избыток которого, в сочетании с избытком свободных жирных кислот, приводит к разобщению окисления с фосфорилированием в митохондриях и снижению содержания АТФ и КФ в миокардиальных клетках. Одновременно детерминированный адренергическим эффектом избыток Ca^{2+} вызывает контрактурные сокращения миофибрилл. Эта энергодефицитная ситуация и контрактуры носят очаговый характер. В итоге развиваются хорошо известные в настоящее время мелкоочаговые некробиотические изменения миокарда, являющиеся следствием чрезмерного по интенсивности и длительности адренергического эффекта на сердце [Rona et al., 1963].

В последние годы это адренергическое повреждение было воспроизведено на изолированном перфузированном сердце, где эффект норадреналина реализовался непосредственно на миокардиальных клетках и заведомо не мог быть опосредован через избыток жирных кислот, образование тромбов в коронарной системе и т. д.

Вальденстрём с соавторами [Waldenström et al., 1978], выполнившие эти опыты, показали, что возрастающие дозы норадреналина, не меняя коронарного протока, повреждают клетки сердца. Повреждение выражается снижением концентрации АТФ и выделением в перфузат креатинкиназы и трансаминаз. Эти сдвиги пропорциональны действующей концентрации катехоламинов в перфузате, длительности воздействия и сопровождаются депрессией сократительной функции сердца. В клетках миокарда развиваются патологические изменения, выражающиеся контрактурным сокращением миофибрилл. Весь этот комплекс альтернативных изменений может быть в значительной степени предупрежден введением в перфузат β -блокаторов или веропомилла (изоптина), блокирующего, как известно, вхождение Ca^{2+} в миокардиальные клетки.

Вопрос о том, в какой мере первичные катехоламиновые повреждения сердца могут реализоваться у здоровых до этого людей, требует дальнейших исследований. Некоторые эпидемиологические наблюдения как будто свидетельствуют в пользу такой возможности. Так, Бенсон [Benson, 1977] сообщил на последнем съезде американской ассоциации кардиологов результаты изучения группы сотрудников космического центра им. Кеннеди, которые постоянно испытывали профессиональный стресс. Стрессорная ситуация состояла в том, что обследованные должны были очень быстро выполнять квалифицированную, ответственную работу и при этом постоянно испытывали страх перед безработицей. Обследованные первоначально не имели таких факторов риска, увеличивающих вероятность инфаркта, как курение, тучность, диабет, повышение уровня холестерина в крови. Однако по сравнению со взятой выборочно группой жителей Флориды у них наблюдались такие признаки стресса, как эозинопения и умеренная гипергликемия. Количество внезапных смертей от инфаркта миокарда оказалось в этой группе увеличенным на 50%. Существуют и другие аналогичные наблюдения.

В целом изложенное позволяет предположить, что стрессорные адренергические по своей природе повреждения ранее здорового сердца представляют собой реальное и, по-видимому, клинически значимое явление.

Разумеется, это заключение не решает проблемы стрессорного повреждения сердца, но, на наш взгляд, позволяет поставить ее должным образом, а именно выдвинуть по меньшей мере три существенных, требующих экспериментального анализа вопроса.

Во-первых, через какие метаболические звенья реализуется при стрессе действие высоких концентраций катехоламинов на

сердечную мышцу? Во-вторых, какие конкретно нарушения метаболизма и сократительной функции сердца остаются в миокарде после того, как сама стрессорная ситуация миновала? И, наконец, в-третьих, каковы возможности профилактики нарушения метаболизма и функции сердца при стрессе посредством воздействия на основные звенья патогенетической цепи стрессорного повреждения?

На основе рассмотренных выше данных о роли конфликта между безусловным оборонительным рефлексом и невозможностью его реализации в этиологии стрессорных повреждений наша лаборатория и комплексированные с ней учреждения¹ использовали для решения этих вопросов модель эмоционально-болевого стресса (ЭБС) по Десидерато [Desiderato et al., 1974]. Существо этой модели состоит в том, что крысы-самцы весом около 200 г., сутки не получавших пищи, помещали в специальную камеру, через пол которой подается ток (4 мА). Крысы могли избежать действия электроболевого раздражения только путем хода на платформу, расположенную в центре камеры. В результате у них быстро вырабатывался условный оборонительный рефлекс избегания — животные постоянно находились на платформе. После этого через пол платформы начинали наносить короткие сильные удары тока (6 мА в течение 2 сек). Это делалось через случайные промежутки времени в течение 6 час. Главные черты этой модели ЭБС состоят, во-первых, в наличии конфликта между выработанным условным рефлексом избегания тока путем ухода на платформу и безусловным болевым раздражением на этой платформе и, во-вторых, в напряженном ожидании электроболевого воздействия, обусловленного тем, что удары на платформе наносились через случайные промежутки времени.

В результате такого ЭБС, как известно, развивается выраженная активация гипоталамо-адреналовой системы и адренергической систем. Кортикостерон в плазме, надпочечниках и сердце определяли с помощью хроматографии на колонках, заполненных силикагелем, по видоизмененному методу О. К. Ботвиньева и Ю. Е. Вельтищева [1969].

Кривые на рис. 27 показывают, что активация гипоталамо-адреналовой системы выражалась при использованной нами модели ЭБС увеличением содержания кортикостерона в коре надпочечников, плазме крови и сердечной мышце в 3—4 раза.

Для определения содержания катехоламинов в миокарде и надпочечниках использовали триоксипиндольный флуориметрический метод определения катехоламинов в тканях [Euler, 1959] в модификации Э. А. Матлиной и Т. Б. Рахмановой [1967]. Кривые на рис. 28 показывают, что активация адренергической системы выражается при этом снижением концентрации норадреналина в надпочечниках и сердечной мышце примерно в 2 раза.

¹ Лаборатория физико-химии биомембран биологического факультета МГУ им. М. В. Ломоносова; кафедры биохимии Челябинского медицинского института; ЦНИИ Иркутского медицинского института.

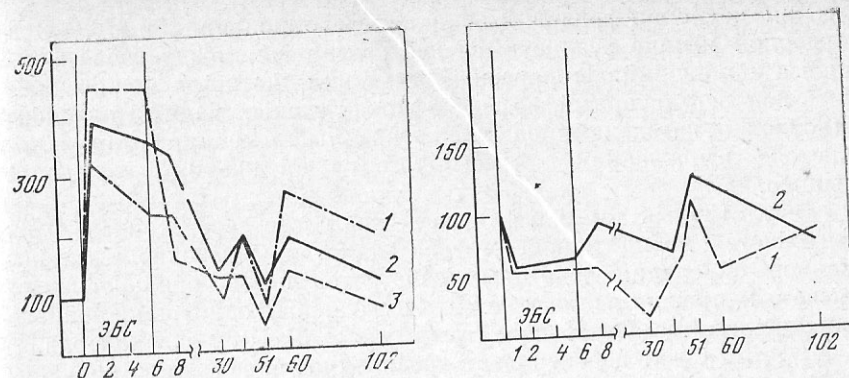


Рис. 27. Динамика содержания кортикостерона в надпочечниках (1), плазме (2) и сердечной мышце (3) во время ЭБС и в течение 4 суток после него. По оси абсцисс — время от начала ЭБС, час; по оси ординат — концентрация кортикостерона, % (к исходной)

Рис. 28. Динамика концентрации норадреналина в сердечной мышце (1) и надпочечниках (2) во время ЭБС и в течение 4 суток после него. По оси абсцисс — время от начала ЭБС, час; по оси ординат — концентрация норадреналина, % (к исходной)

Кривые на рис. 27 и 28 позволяют отметить существенное обстоятельство, которое состоит в том, что вслед за первоначальным возбуждением, вызванным стрессорной ситуацией, следуют периоды прекращения стрессорной реакции и ее возобновления, реализующиеся после того, как стрессорная ситуация завершилась.

Эти отставленные во времени периоды активации стресс-систем могут быть объяснены на основе известного в психологии и психиатрии факта, что состояние эмоционального стресса может сохраняться в течение длительного времени после устранения фактора, вызвавшего стресс. Возможно, что такая постстрессорная активация гипоталамо-адреналовой и адренергической систем, детерминированная эмоциональными компонентами стресса, играет свою роль в развитии стрессорных повреждений.

В наших экспериментах, так же как и в цитированных выше опытах других исследователей, она довольно быстро приводила к развитию типичных для стресса язвенных поражений слизистой оболочки желудка. Средняя длина язв у животных, вскрытых через 2 часа после завершения стрессорной процедуры, составляла 10—15 мм в расчете на один желудок; в контроле язвенных поражений не встречалось. Таким образом, мы воспроизводили действительно тяжелую, безвыходную для животных стрессорную ситуацию, закономерно вызывавшую повреждения организма.

Через 2 часа и более длительные сроки после завершения стрессорной ситуации животных забивали декапитацией. Сердце, мозг, печень, желудок служили предметом рассматриваемых в дальнейшем исследований.

При изучении сердца выяснилось, что под влиянием ЭБС в сердечной мышце реализуются два связанных между собой комплекса изменений: во-первых, изменения, которые можно оценить как регуляторный эффект высоких концентраций глюкокортикоидов и катехоламинов и, во-вторых, изменения, которые являются выражением стрессорного повреждения сердечной мышцы.

Регуляторный комплекс через 2 часа после перенесенного ЭБС выражается мобилизацией резерва гликогена в миокарде, торможением окисления некоторых субстратов цикла трикарбоновых кислот, и прежде всего α -кетоглутарата, при одновременной активации пентозофосфатного пути и ГАМК-шунта миокарда.

Данный сдвиг обеспечивает увеличенное образование полуальдегида янтарной кислоты и самой янтарной кислоты, использование которой в цикле трикарбоновых кислот не уменьшено, а, напротив, увеличено. Этот компенсаторный механизм, а возможно, и другие регуляторные механизмы миокардиальной клетки приводят к тому, что концентрация АТФ в миокарде после перенесенного стресса не отличается от контроля не только в покое, но и при максимальной нагрузке, вызванной пережатием аорты. Этот комплекс изменений энергетического метаболизма, по-видимому, так или иначе связан с повреждением сердечной мышцы, но сам по себе не является повреждением в точном смысле этого термина, а представляет собой результат действия катехоламинов и глюкокортикоидов на соответствующие рецепторы клеток сердечной мышцы — результат сильной активации нормальных регуляторных механизмов клетки. Мы подробнее рассмотрим изменения энергетического метаболизма в дальнейшем — при сопоставлении состояния антистрессорной ГАМК-системы в мозге и сердце, а в этом разделе сосредоточили изложение на метаболическом звене, через которое реализуется повреждающее действие затянувшегося стресс-синдрома на сердечную мышцу.

Размышляя над этим вопросом, мы обратили внимание на работу Хоргана и Филпота [Horgan, Philpot, 1961], которые изучали влияние на организм ионизирующей радиации и с этой целью измеряли интенсивность свободнорадикального окисления в тканях по такому косвенному показателю, как окисление в анаэробных условиях лейкооснования — красителя бриллиантовый крезиловый синий. Неожиданно они обнаружили, что у контрольных животных, которых поднимали рукой за хвост, оцениваемая таким образом активность перекисного окисления возросла на 20%, а у животных, поднимаемых кронцангом за шею, она возросла на 75%. Это явление было объяснено тем, что тревога активирует перекисное окисление. Последнее время стало известно, что основной медиатор тревоги (т. е. стресса) — катехоламины при введении в значительной дозе вызывают активацию перекисного окисления липидов (ПОЛ) в сердечной мышце и, по-видимому, в других органах животных [Кудрин и др., 1975].

Таким образом, наметилось представление, что при стрессе высокие концентрации катехоламинов могут активировать ПОЛ, и образующиеся при этом в избытке гидроперекиси липидов становятся фактором, повреждающим биомембраны.

При проверке этого предположения несколько лет назад было обнаружено трехкратное увеличение интенсивности хемолюминесценции липидов, выделенных из сердечной мышцы животных, перенесших ЭБС, и впервые сделан вывод об активации ПОЛ при стрессе [Меерсон, Радзиевский и др., 1977; Меерсон, Каган и др., 1977]. Интенсивность измерявшейся в этих опытах хемолюминесценции была пропорциональна содержанию перекисей в липидах. Однако эти измерения не являются прямым количественным методом оценки содержания продуктов ПОЛ в тканях. Поэтому в дальнейшем нами [Меерсон, Каган и др., 1979] было проведено определение первичных молекулярных продуктов ПОЛ (гидроперекиси полиеновых липидов) и конечных продуктов ПОЛ (флуоресцирующие Шиффовы основания) в сердце, скелетной мышце и мозге крыс, перенесших ЭБС. Липиды из этих органов выделяли по методу Фолча и соавторов [Folch et al., 1957].

Накопление гидроперекисей в полиеновых липидах оценивали по характерному для диеновых конъюгатов УФ-спектру поглощения раствора липидов в метанол-гексане (5:1), принимая коэффициент молярной экстинкции при максимальной длине волны 232 нм равным $2,1 \cdot 10^4 \text{ м}^{-1} \cdot \text{см}^{-1}$ [Bolland, Koch, 1945]. Спектры регистрировали на спектрофотометре MPS-50, Shimadzu. Конечные продукты ПОЛ — продукты взаимодействия короткоцепочечных диальдегидов с аминофосфолипидами — регистрировали по спектрам флуоресценции растворов липидов в хлороформе с максимумом возбуждения флуоресценции при 360 нм и максимумом испускания в области 420—440 нм [Csallany, Ayal, 1976] на спектрофлуориметре.

На рис. 29, А и Б представлены типичные УФ-спектры поглощения и спектры испускания флуоресценции растворов липидов, выделенных из сердечной мышцы контрольных и перенесших ЭБС животных. Липиды, выделенные из сердца животных, перенесших ЭБС, обладают характерным для гидроперекисей полиеновых липидов спектром поглощения с максимумами при 230—235 и 270—280 нм (см. рис. 29, А), практически отсутствующими в контроле. Очевидно далее, что интенсивность флуоресценции Шиффовых оснований, являющихся конечными продуктами ПОЛ, существенно выше для липидов животных, перенесших ЭБС, чем в контроле (см. рис. 29, Б). Заштрихованные зоны на рис. 29 отражают накопление промежуточных и конечных продуктов перекисного окисления липидов при ЭБС.

Из табл. 17 следует, что в сердечной мышце содержание гидроперекисей возрастает под влиянием ЭБС в 3 раза, а интенсивность флуоресценции конечных продуктов ПОЛ увеличивается в 5 раз; для скелетных мышц соответствующие величины составля-

Таблица 17. Накопление продуктов перекисного окисления липидов при ЭБС

Ткань	Группа	Число животных	Флуоресценция Шиффовых оснований, отн. ед.	Гидроперекиси липидов, ед. оптической плотности	p
Миокард	Контроль	10	19,1±2,9	0,35±0,5	<0,001
	ЭБС	11	95,5±20,8	0,90±0,05	
Скелетная мышца	Контроль	10	13,0±1,7	0,40±0,05	<0,01
	ЭБС	11	35,3±7,3	0,80±0,10	
Мозг	Контроль	10	9,3±0,4	0,15±0,05	>0,1
	ЭБС	11	20,0±1,5	0,25±0,05	

Таблица 18. Динамика накопления продуктов ПОЛ в тканях крыс при ЭБС (флуоресценция Шиффовых оснований)

Ткань	Время получения материала после ЭБС				Контроль
	2 часа	2 суток	5 суток	10 суток	
Сердечная мышца	29,2±4,6	27,6±4,3	12,9±1,9	9,0±1,1	10,5±3,5
Скелетная мышца	20,6±2,8	27,0±9,7	10,8±1,7	9,0±1,2	10,3±0,9
Мозг	20,8±3,4	26,9±3,3	23,7±4,1	10,6±2,2	8,9±1,8
Аорта	31,2±7,5	28,0±2,8	10,5±2,6	—	11,5±1,9

ют 2,0 и 2,7, а для мозга — 1,7 и 2,1. Таким образом, после перенесенного ЭБС в организме происходит активация процесса ПОЛ, наиболее выраженная в сердце.

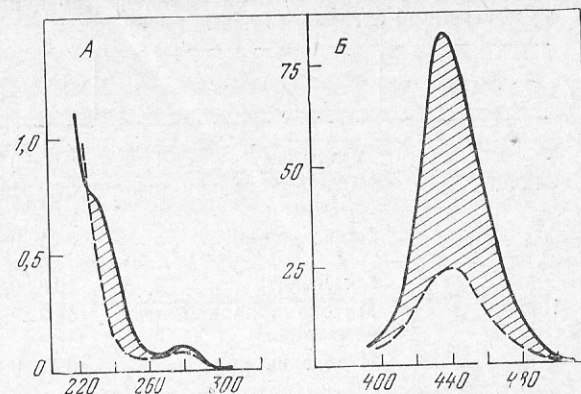
В табл. 18 представлены данные, характеризующие динамику накопления Шиффовых оснований после ЭБС и позволяющие оценить динамику ПОЛ после перенесенного стресса. Как видно из табл. 18, уже через два часа после ЭБС количество флуоресцирующих продуктов ПОЛ в сердце и аорте увеличено почти в 3 раза, а в скелетной мышце и мозге вдвое. В течение последующих 2 суток количество вторичных продуктов ПОЛ в сердце и аорте снижается незначительно и лишь к 5-м суткам достигает контрольного уровня. В мозге и скелетной мышце содержание Шиффовых оснований продолжает нарастать в течение 2 суток и достигает контрольного уровня к 10-м суткам после ЭБС.

Таким образом, активация ПОЛ после перенесенного ЭБС сохраняется в течение достаточно длительного времени (для различных органов может продолжаться от 2 до 5 суток).

Известно, что гидроперекиси липидов способны разрушать мембранные структуры клеток. Поэтому дальнейшие исследования

Рис. 29. Влияние ЭБС на УФ-спектры поглощения (А) и испускания (Б) липидов, выделенных из сердечной мышцы

Пунктирная линия — контроль, сплошная линия — ЭБС. По оси абсцисс — длина волн, нм; по оси ординат — накопление гидроперекисей липидов в единицах оптической плотности (А) и накопление Шиффовых оснований, отн. ед. (Б)



были направлены, во-первых, на изучение состояния лизосом, лабильзация которых под влиянием перекисей липидов могла бы составить следующее звено патогенетической цепи стрессорного повреждения сердечной мышцы, и, во-вторых, на изменение активности ферментов в плазме крови, так как именно выход ферментов из клеток в кровь может явиться непосредственным результатом повреждения клеточных мембран. Активность лизосомных ферментов — кислых катепсинов в сердце, мозге и печени — оценивали по расщеплению 1%-ного раствора гемоглобина («Ренал») в 0,1М ацетатном буфере, pH 4,0. Надосадочную фракцию гомогената и митохондриально-лизосомальную фракцию получали по методу А. А. Покровского и А. И. Арчакова [1968]. Приведенные в табл. 19 данные говорят о влиянии ЭБС на активность кислых катепсинов во внутренних органах и в плазме крови. Из табл. 19 следует, что ЭБС на 20—27% увеличивает активность изучавшихся протеолитических ферментов в гомогенате печени и мозга и не влияет на этот показатель в гомогенате сердечной мышцы. Главный же эффект ЭБС состоит в том, что он приводит к снижению активности кислых катепсинов во фракции лизосом и митохондрий на 25—40% и одновременно увеличивает активность этих ферментов в надосадочной фракции всех органов на 45—70%. Этот сдвиг с наибольшей долей вероятности может быть объяснен тем, что под влиянием ЭБС происходят лабильзация мембран лизосом и освобождение из них протеолитических ферментов. С таким пониманием согласуются представленные в табл. 19 данные о том, что ЭБС одновременно с увеличением активности катепсинов в надосадочной фракции приводит к двукратному увеличению активности этих ферментов в плазме крови.

Из табл. 20 следует, что ЭБС вызывает выраженную ферментемию: через 2 часа после стрессорного воздействия активность АСТ, АЛТ, ЛДГ, МДГ в плазме крови была увеличена примерно в 2 раза.

Таблица 19. Влияние ЭБС на изменение активности кислого катепсина во внутренних органах и плазме крови

Ткань	Фракция	Контроль (n=11)	ЭБС (n=12)	p
Сердце	Гомогенат	6,55±0,3	6,30±0,38	>0,1
	Митохондриально-лизосомальная	29,3±1,04	21,6±1,39	<0,01
	Надосадовочная	3,31±0,18	4,79±0,34	<0,05
Печень	Гомогенат	10,6±0,48	12,26±0,33	>0,1
	Митохондриально-лизосомальная	48,2±2,11	35,7±2,35	<0,001
	Надосадовочная	6,17±0,46	10,4±1,31	<0,001
Мозг	Гомогенат	9,58±0,6	12,14±0,29	<0,01
	Митохондриально-лизосомальная	39,4±0,79	24,2±2,70	<0,001
	Надосадовочная	3,86±0,21	6,61±0,25	<0,001
Плазма крови		0,46±0,02	1,05±0,19	<0,001

Таким образом, после перенесенного ЭБС одновременно с активацией ПОЛ, а возможно, под влиянием продуктов ПОЛ в сердце и других органах наблюдаются лабилизация лизосомальных мембран и освобождение лизосомальных протеолитических ферментов в цитоплазму и в плазму крови, а также более широкое повреждение клеточных мембран, которое становится причиной выраженной ферментемии.

При дальнейшем развитии исследований важно было выяснить, к каким морфологическим изменениям сердечной мышцы приводит это повреждение мембран. Морфологические исследования сердца были осуществлены В. В. Малышевым и Л. И. Трещук. Животных забивали и сердце брали через 2, 12, 24, 36, 39, 42, 45, 48, 60, 72, 84 и 96 час. После ЭБС фиксировали в 10%-ном нейтральном формалине с последующей заливкой в парафин. Серийные топографические срезы толщиной 5—7 мкм окрашивали пикрофуксином по Ван-Гизону, коллоидным железом по Хейлу, фуксином по Селье; ставились реакция Перлса с последующей окраской гематоксилин-эозином. Проводились PAS-реакция и реакция по Браше. Для оценки состояния сократительного аппарата мышечных клеток сердца и характера изменений миофибрилл использовался метод поляризационной микроскопии [Семенова, Целлариус, 1978].

Подробное описание результата этих морфологических исследований выходит за рамки нашего изложения. Главный установленный в них факт состоит в том, что уже в ближайшие часы после ЭБС в мышечных клетках сердца развиваются очаговые из-

Таблица 20. Влияние ЭБС на активность ферментов в плазме крови

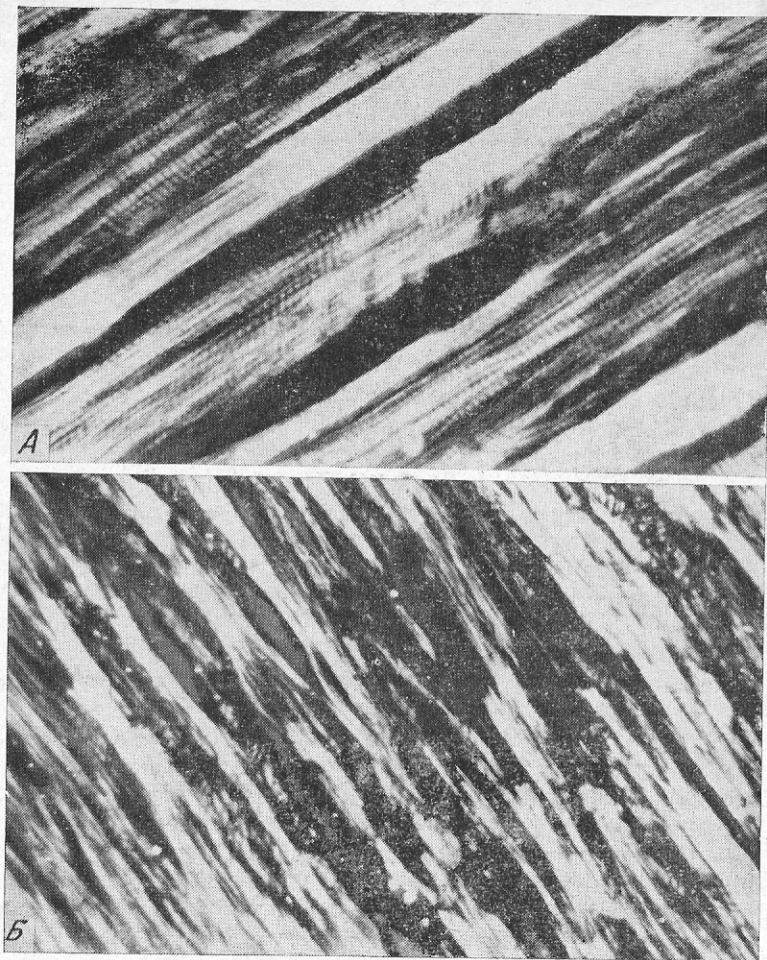
Активность фермента	Контроль (n=10)	ЭБС (n=10)	p
Ас-трансаминаза, усл. ед./мл	47,25±1,03	82,8±5,0	<0,05
Ал-трансаминаза, усл. ед./мл	45,0±2,52	104,6±9,4	<0,05
Лактатдегидрогеназа, мкМ НАДН ₂ /мин/мл	0,90±0,04	1,93±0,08	<0,05
Малатдегидрогеназа, усл. ед./мл	3,55±0,21	8,1±0,4	<0,05

менения контрактурного типа; прогрессируя, эти изменения достигают максимума, т. е. приводят к полной контрактуре мышечных клеток через 39—45 час.

В части случаев контрактура сопровождается выраженными некробиотическими изменениями и приводит к гибели мышечных клеток с последующей их резорбцией и образованием фибробластических гранул, в других случаях происходят обратное развитие контрактуры и восстановление клеточных структур.

На рис. 30 показан миокард через 45 час после ЭБС, т. е. в фазе максимальных морфологических изменений. Рис. 30, А отражает результаты поляризационной микроскопии и демонстрирует глубокую контрактуру со слиянием дисков А, образующих в отдельных волокнах сплошные анизотропные конгломераты; на рис. 30, Б при меньшем увеличении показано большое количество таких контрактурно измененных мышечных волокон с большой анизотропией. На рис. 30, В показаны результаты реакции Перлса: видны группы некробиотически измененных мышечных волокон с положительной реакцией на железо; наконец, на микрофото 30, г показано формирование клеточного инфильтрата вокруг некротизированных мышечных волокон. В очаге некроза видны пикнотические измененные ядра, гомогенизация и фрагментация мышечных волокон.

Оценивая факт развития под влиянием ЭБС очаговых контрактурных изменений мышечных клеток сердца, следует иметь в виду, что концентрация АТФ в миокарде животных, перенесших ЭБС, не отличалась от контроля как в покое, так и при максимальной нагрузке на сердце. Следовательно, очаговые контрактуры мышечных клеток едва ли можно объяснить гипоксическим или иным дефицитом богатых энергией фосфорных соединений. Наиболее вероятной причиной такого рода контрактур является нарушение мембранного транспорта кальция, так как активное удаление этого катиона из миофибрилл в хранилище сарколеммы и саркоплазматического ретикулума составляет основу нормального расслабления, а очаговые нарушения расслабления составляют основу очаговых контрактур и некробиотических изменений в сердце животных, перенесших стресс.



Для проверки этого предположения в исследовании, выполненном нами совместно с В. Е. Каганом и Ю. В. Архипенко, выделяли микросомальную фракцию из сердечной мышцы контрольных крыс и животных, перенесших ЭБС. Основную часть микросомальной фракции составляют, как известно, фрагменты саркоплазматического ретикулума (СПР), в котором локализован кальциевый насос мышечных клеток сердца. Данные, представленные в табл. 21, показывают, что в микросомальной фракции миокарда животных, перенесших ЭБС, активность Са-АТФазы — основного фермента кальциевого насоса — снизилась на 26%; начальная скорость транспорта кальция внутрь везикул СПР уменьшилась на 38%, а общее количество кальция, связываемого везикулами СПР в отсутствие оксалата, упало почти вдвое.

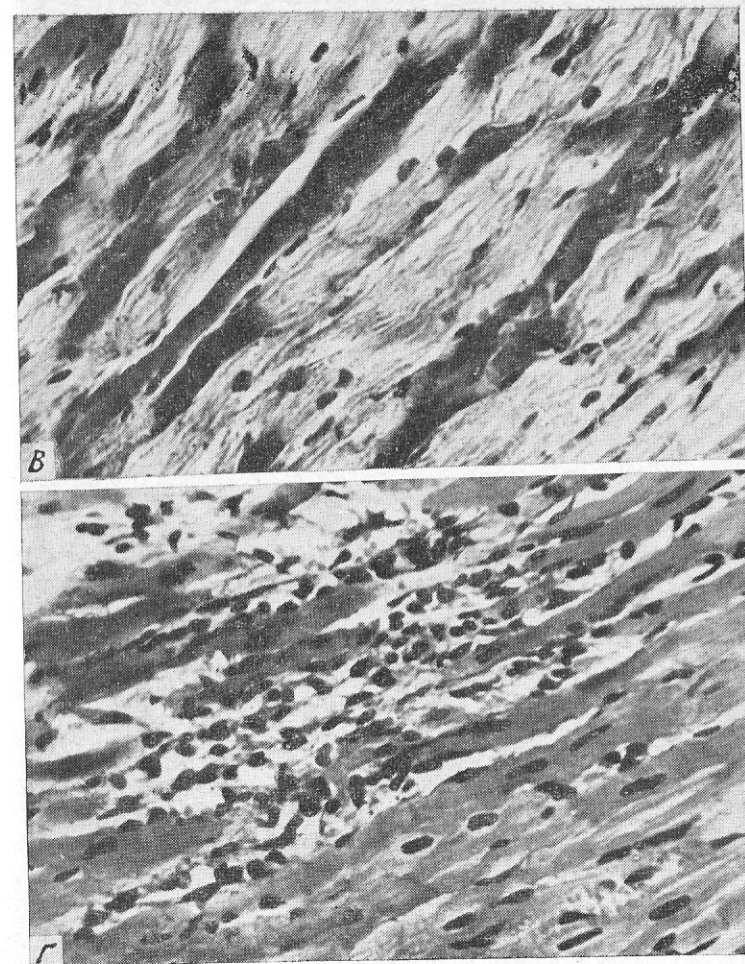


Рис. 30. Повреждения миокарда крысы через 45 час после ЭБС
а, б — съемка в поляризованном свете. Ув. 197 (а), 49 (б); в — реакция Перлса. Ув. 126; г — окраска гематоксилин-эозином. Ув. 49
Остальные объяснения в тексте

Этот результат прямо свидетельствует, что ЭБС действительно вызывает значительное нарушение мембранного транспорта кальция в клетках сердечной мышцы. Нарушение это может быть обусловлено как обнаруженным снижением активности Са-АТФазы СПР, так и повышением проницаемости мембран СПР для кальция.

Этот факт согласуется с ранними экспериментальными данными Ю. В. Архипенко [1977], который помещал мембраны СПР

Таблица 21. Параметры ферментной системы транспорта ионов Ca^{2+} в мембранах СПР из сердца крысы

Группа животных	Активность Са-АТФазы, нмоль Рi/мг белка за 1 мин	Скорость транспорта Са ²⁺ с оксалатом	Скорость связывания Са ²⁺ без оксалата	Количество связанного Са ²⁺ за 5 мин без оксалата нмоль Са ²⁺ /мг белка
		нмоль Са ²⁺ /мг белка за 1 мин		
Контроль	532±91 (n=6)	37,2±8,4 (n=6)	3,60±1,20 (n=8)	2,40±1,26 (n=5)
ЭБС	393±92 (n=6)	23,1±8,1 (n=7)	2,23±1,12 (n=6)	1,32±0,58 (n=4)
Достоверность различий				
p	<0,05	<0,02	<0,1	<0,1

скелетных мышц кролика в среду, где с помощью системы Fe^{2+} + аскорбат было индуцировано перекисное окисление липидов. В начальной стадии процесса (от 3 до 6 нмолей перекисей на 1 мг липидов) в мембранах СПР наблюдалось значительное увеличение проницаемости для Ca^{2+} , несмотря на отсутствие существенного снижения активности Са-зависимой АТФазы. Это приводило к снижению способности мембран связывать Ca^{2+} . При последующем накоплении продуктов ПОЛ (от 6 до 25 нмолей) происходили падение активности Са-зависимой АТФазы, резкие изменения фосфолипидного состава мембраны СПР, еще большее увеличение ее проницаемости для Ca^{2+} и снижение способности захватывать и удерживать этот катион. В наших экспериментах, как показывают приведенные выше табл. 17 и 18, увеличение концентрации гидроперекисей было того же порядка, что и в этих опытах *in vitro*. Поэтому предположение о том, что при стрессе именно продукты ПОЛ повреждают мембранный аппарат транспорта Ca^{2+} , представляется вполне реальным. На этой основе целесообразно рассмотреть данные, характеризующие влияние ЭБС на сокращение и расслабление сердечной мышцы.

Для оценки влияния ЭБС на сократительную функцию миокарда исследования проводили на трех уровнях: на папиллярной мышце, на целом сердце, работающем в условиях изоляции, и на сердце, работающем в условиях целого организма.

Существенно, что эксперименты, выполненные на папиллярной мышце и изолированном сердце, протекали в условиях, когда миокард был удален из-под спектра регуляторных влияний целого организма и, следовательно, рассматриваемые в дальнейшем нарушения сократительной функции могли зависеть только от достаточно стойких повреждений структуры и метаболизма, оставшихся после перенесенного ЭБС.

Таблица 22. Нарушения сокращения и расслабления папиллярной мышцы после перенесенного ЭБС

Показатель	Контроль (n=12)	ЭБС (n=12)	p
Оптимальная нагрузка покоя, г/мм ²	0,29±0,02	0,22±0,01	<0,01
Максимальная амплитуда сокращения при оптимальной нагрузке покоя, % к исходной длине	8,44±1,10	5,12±1,10	<0,05
Максимальная скорость сокращения, ед. мыш. дл./сек	1,30±0,21	0,78±0,16	>0,1
Максимальная скорость расслабления, ед. мыш. дл./сек	0,92±0,16	0,57±0,11	>0,1
Максимальное напряжение при изометрическом сокращении, г/мм ²	0,76±19	0,68±0,07	n/d

Изучение сократительной функции папиллярной мышцы левого желудочка было осуществлено М. С. Гориной и А. М. Трихпоевой с помощью известной методики Зонненблика [Sonnenblick, 1962]. Из табл. 22 следует, что максимальная скорость и амплитуда сокращения папиллярной мышцы животных, перенесших ЭБС, снижены примерно на 40%, в той же мере уменьшилась скорость расслабления.

Снижение скорости и амплитуды сокращения, как известно, может зависеть от изменений в любом из трех ключевых пунктов миокардиальной клетки: от снижения активности АТФазы миозина, которая в большой степени детерминирует скорость сокращений от нарушения транспорта кальция, индуцирующего это сокращение, и от недостатка энергии в форме АТФ.

Из табл. 22, однако, следует, что максимальное изометрическое напряжение, развиваемое папиллярной мышцей животных, перенесших ЭБС, достоверно не отличается от контроля. Это позволяет в некоторой степени ограничить круг возможных объяснений. Известно, что изометрическое сокращение сопряжено со значительно большим расходом АТФ и потреблением кислорода, чем сокращение изотоническое, скорость и амплитуда которого оказались сниженными. Это согласуется с представлением, что после перенесенного ЭБС не наблюдается значительных нарушений энергообеспечения сократительной функции сердца и снижение скорости и амплитуды изотонического сокращения не зависит от дефицита АТФ. Действительно, было показано, что концентрация АТФ в миокарде животных, перенесших ЭБС, не отличается от контроля как в условиях физиологического покоя, так и через 90 сек после пережатия, т. е. в условиях максимальной нагрузки. Можно, следовательно, полагать, что после перенесенного ЭБС мощность системы ресинтеза АТФ в сердечной мышце существенно не снижена, а депрессия скорости и амплитуды сокращений возникает при этом состоянии вследствие иных сдвигов.

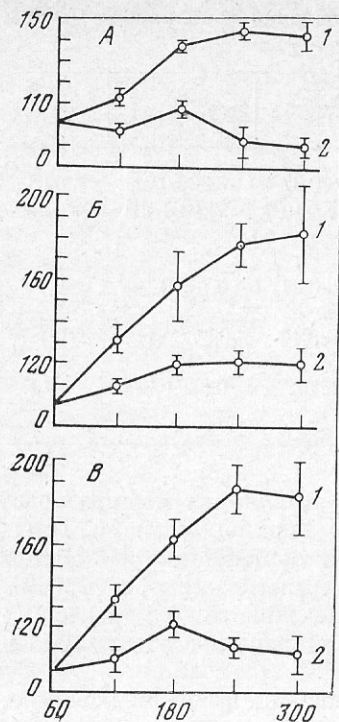


Рис. 31. Влияние перенесенного ЭБС на положительный инотропный эффект высокой частоты сокращения, навязанной папиллярной мышце
А — скорость сокращения; Б — амплитуда сокращения; В — скорость расслабления. 1 — контроль; 2 — ЭБС. По оси абсцисс — навязываемая частота сокращений в 1 мин; по оси ординат — показатели, % (к исходным)

количество актомиозиновых мостиков, развивается положительный инотропный эффект. Следовательно, нарушение реализации этого эффекта у животных, перенесших ЭБС, с большей долей вероятности может быть объяснено тем, что ЭБС вызвал нарушение захвата и накопления Ca^{2+} в саркоплазматическом ретикуле в сарколемме.

В пользу такого предположения свидетельствуют результаты экспериментов, в которых изучалось влияние ЭБС на изменения сократительной функции изолированного работающего сердца, возникающие в ответ на снижение или увеличение концентрации Ca^{2+} .

Действительно, данные, полученные на папиллярной мышце при изучении положительно инотропного эффекта высокой частоты, могут быть объяснены одним из таких сдвигов, а именно доказанным нарушением транспорта кальция после перенесенного ЭБС.

Кривые на рис. 31 показывают, что в контроле папиллярная мышца отвечает на навязывание высокой частоты выраженным положительно инотропным эффектом: при переходе от частоты 60 сокращений в минуту к максимально усваиваемой частоте — 360, скорость и амплитуда изотонического сокращения возрастают на 65–80%, а скорость расслабления — на 85%. Папиллярная мышца животных, перенесших ЭБС при той же частоте сокращения, увеличивает указанные показатели на 10–20, ее инотропный ответ оказался уменьшенным в 4–7 раз. Оценивая факт многократного уменьшения положительно инотропного эффекта высокой частоты в сердечной мышце животных, перенесших ЭБС, следует иметь в виду механизм этого эффекта. Увеличение частоты сокращений вызывает, как известно, увеличение притока Ca^{2+} в миокардиальные клетки и накопление его в мембранных структурах СПР и сарколеммы. В результате при каждом последующем возбуждении в миоплазму выходит большее количество Ca^{2+} , в миофибриллах возрастает

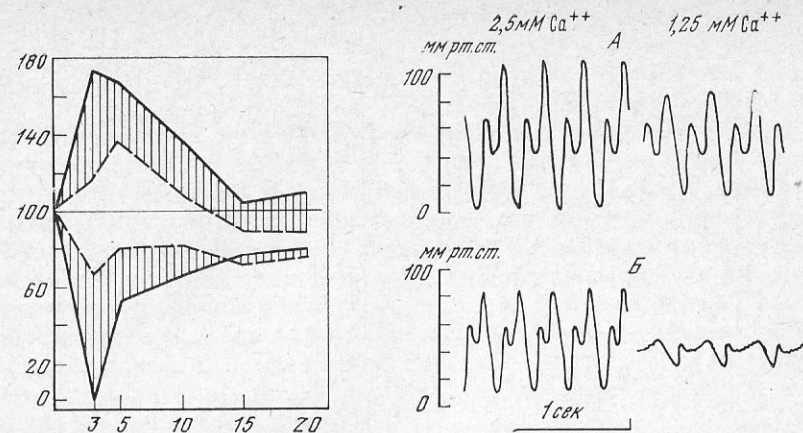


Рис. 32. Динамика реакций изолированного работающего сердца контрольных животных (пунктирная линия) и животных, перенесших ЭБС (сплошная линия), на изменение концентрации кальция в перфузионном растворе
Внизу — ответ на снижение концентрации кальция с 2,5 до 1,25 мМ; сверху — ответ на повышение концентрации кальция с 1,25 до 7,5 мМ. По оси абсцисс — время после изменения концентрации кальция, мин; по оси ординат — величина ударного объема, % (к исходной, существовавшей до изменения концентрации кальция). Заштрихованная зона характеризует эффект ЭБС

Рис. 33. Влияние снижения концентрации кальция в перфузате на давление, развиваемое в аорте изолированным работающим сердцем контрольных животных (А) и животных, перенесших ЭБС (Б)

Сократительную функцию и потребление кислорода работающим сердцем по методике Нили и соавторов [Neely et al., 1967] исследовали совместно с М. В. Шимкович [Меерсон и др., 1980]. Оказалось, что ударный объем и систолическое давление, развиваемое сердцем животных, перенесших ЭБС, снижены на 10–20% и в результате внешняя работа такого сердца в условиях стационарного состояния уменьшена на одну треть. Потребление кислорода не отличается от контроля, и соответственно эффективность сердца также уменьшена на одну треть.

Главный результат эксперимента состоял, однако, не в этом снижении работы и эффективности, а в резком увеличении реакции сердца животных, перенесших ЭБС, на изменения концентрации Ca^{2+} в перфузионном растворе.

В нижней части рис. 32 показано, что при снижении концентрации Ca^{2+} в перфузате с 2, 5 до 1,25 мМ максимальное ответное снижение ударного объема изолированного сердца контрольных животных составляет менее 40%, а сердце животных, перенесших ЭБС, снижало ударный объем до нуля, т. е. на 100%. В верхней части рис. 32 видно, что при последующем увеличении концентрации Ca^{2+} с 1,25 до 7,5 мМ ответный подъем ударного объема составляет в контроле 20–40%, для сердца животных, перенес-

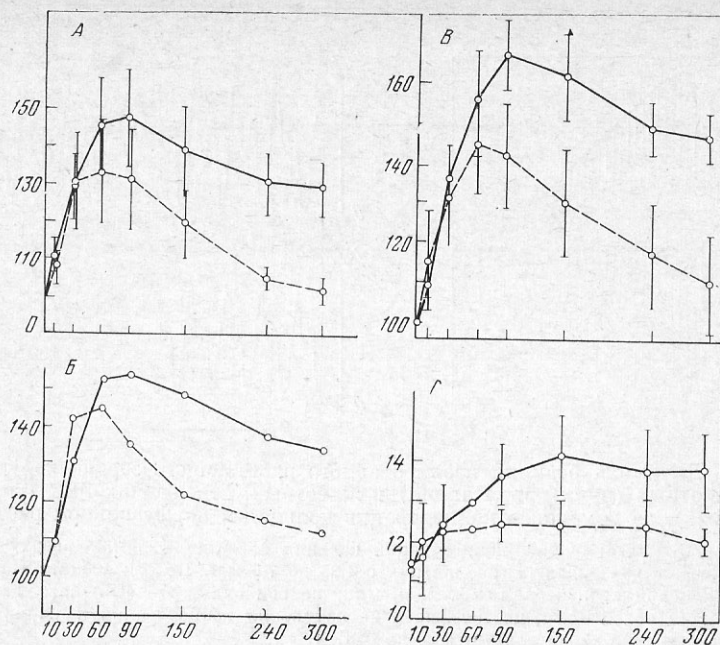


Рис. 34. Влияние перенесенного ЭБС на аденореактивность папиллярной мышцы

А — амплитуда сокращения; Б — скорость сокращения; В — скорость расслабления; Г — индекс расслабления. Сплошные линии — контроль; пунктирные линии — ЭБС. По оси абсцисс — время после введения в инкубационную среду норадреналина, сек; по оси ординат — величины, показателей, % [к исходному уровню (А—В)], а также индекс расслабления, сек⁻¹ (Г)

ших ЭБС, — 80%. Эти сдвиги, выражены в первые 3—5 мин после изменения концентрации Ca^{2+} ; в дальнейшем функция сердца в обеих сериях постепенно возвращается к исходному уровню за счет адаптации механизмов ионного транспорта.

Кривые на рис. 33 позволяют проследить то же самое явление — влияние ЭБС на реактивность сердца к изменениям концентрации Ca^{2+} по кривым аортального давления. Так, показано, что через 3 мин после уменьшения концентрации Ca^{2+} с 2,5 до 1,25 мМ систолическое давление в контроле снизилось примерно на 20 мм, а сердце животного, перенесшего ЭБС, ответило на такое же уменьшение концентрации кальция громадной депрессией систолического давления.

Таким образом, несомненно, что после перенесенного стресса в сердечной мышце животных развиваются изменения, которые резко повышают зависимость сократительной функции сердца от концентрации Ca^{2+} в омывающей сердце жидкости.

Оценивая этот факт, следует иметь в виду данные сравнительной физиологии о том, что реакция мышцы на изменение

внешней концентрации Ca^{2+} зависит от мощности механизмов транспорта этого катиона. Так, в скелетной мышце развитая система СПР обеспечивает положение, при котором почти весь Ca^{2+} , попадающий во время потенциала действия в саркоплазму и вызывающий сокращение миофибрилл, затем возвращается в каналцы СПР. В результате такой 100%-ной рециркуляции Ca^{2+} скелетная мышца может сокращаться в безкальциевом растворе в течение нескольких часов. В клетках сердечной мышцы млекопитающих мощность механизмов транспорта Ca^{2+} , локализованных в СПР и сарколемме, не столь велика; рециркуляция не является стопроцентной и соответственно в безкальциевом растворе сердца останавливается, совершив несколько десятков сокращений. Наконец, в сердце лягушки СПР развит незначительно и после устранения Ca^{2+} из раствора сердце останавливается мгновенно [Morad, Goldman, 1973].

Эти данные позволяют предположить, что возросшая зависимость сердца животных, перенесших ЭБС, от внешней концентрации Ca^{2+} является результатом повреждения мембранных механизмов транспорта Ca^{2+} в миокардиальных клетках — результатом снижения способности сарколеммальных и саркоплазматических мембран захватывать и накапливать Ca^{2+} .

Влиянием ЭБС на мембраны миокардиальной клетки, по-видимому, объясняется и другой факт, установленный нами при изучении сократительной функции папиллярной мышцы сердца, а именно снижение аденореактивности. Кривые на рис. 34 показывают, что папиллярная мышца контрольных животных отвечает на введение в перфузат 10^{-6} М норадреналина значительным увеличением скорости и амплитуды сокращения (см. рис. 34, А, Б) и еще большим увеличением скорости расслабления (см. рис. 34, В). Соответственно увеличивается индекс расслабления, равный отношению амплитуды сокращения к скорости расслабления. Для папиллярных мышц животных, перенесших ЭБС, положительный инотропный и расслабляющий эффекты норадреналина оказались существенно сниженными. Таким образом, после перенесенного стресса наблюдается значительное снижение аденореактивности сердечной мышцы.

Оценивая механизм этого явления, следует иметь в виду, что эффект норадреналина реализуется по меньшей мере с помощью двух механизмов: во-первых, за счет увеличения вхождения в миокардиальные клетки Ca^{2+} , во-вторых, за счет того, что норадреналин, действуя на аденорецептор, активирует локализованную в сарколемме аденилциклазную систему, и образующийся в увеличенных количествах циклический монофосфат активирует как транспорт Ca^{2+} , так и формирование актомиозиновых связей в миофибриллах. Это означает, что снижение аденореактивности под влиянием ЭБС обусловлено либо нарушением вхождения Ca^{2+} в клетку и реакцией миофибрилл на Ca^{2+} , либо нарушением функционирования системы аденорецептор — аденилциклаза в сарколемме. Факт, что положительно инотропный эффект из-

бытка Ca^{2+} на изолированное сердце животных, перенесших ЭБС, не уменьшен, а, наоборот, значительно увеличен, позволяет исключить первую из этих возможностей и прийти к мысли, что снижение адренореактивности сердца после ЭБС обусловлено нарушением функционирования системы адренорецептора и аденилциклазы, которая расположена в сарколеммальной мембране. Иными словами, нарушения адренореактивности с наибольшей вероятностью могут быть объяснены повреждениями мембранного аппарата клетки.

В целом данные по нарушению сократительной функции сердечной мышцы, ее реактивности к изменениям концентрации Ca^{2+} и адренореактивности согласуются с представлением, что при стрессе прежде всего и в наибольшей степени повреждаются мембранные механизмы клеток сердца, ответственные за транспорт Ca^{2+} и адренореактивность. Разумеется, это представление должно получить прямое подтверждение в исследованиях, которые позволят оценить влияние стресса на Ca -зависимую АТФазу СПР и сарколеммы, а также аденилциклазу мембран и Na-K -АТФазу сарколеммы клеток сердечной мышцы.

Изложенное приводит к положению, что нарушения метаболизма структуры и функции, наблюдаемые в сердечной мышце после завершения стресса, развиваются в результате действия высоких концентраций катехоламинов, которые вызывают регуляторный эффект и связанный с ним эффект повреждения. Первым звеном повреждения, по-видимому, является активация ПОЛ, далее происходит накопление продуктов ПОЛ \rightarrow лабильная лизосом \rightarrow повреждение гидроперекисями липидов и протеолитическими ферментами мембран сарколеммы и СПР \rightarrow нарушение транспорта Ca^{2+} в миокардиальных клетках, кальциевая контрактура и гибель отдельных клеток, развитие нарушений сократительной функции большинства клеток и сердца в целом.

Это представление о патогенезе стрессорного повреждения сердца подразумевает, что гидроперекиси липидов, накопление которых индуцировано катехоламинами, повреждают мембранные механизмы, ответственные за активное связывание Ca^{2+} и транспорт его против концентрационного градиента в окружающую среду; в результате в саркоплазме возникает избыток Ca^{2+} , который сам становится причиной дальнейших повреждений — контрактуры миофибрилл, нарушения ресинтеза АТФ в митохондриях.

По существу, это означает, что конечные звенья патогенетической цепи стрессорного повреждения не являются оригинальной принадлежностью стресса, так как вполне аналогичные события развиваются при повреждении сердечной мышцы самими различными факторами. Действительно, сопоставление данных о мембранном транспорте Ca^{2+} при гиперфункции и гипертрофии сердца (см. гл. III), ишемии [Kane et al., 1977], гипоксии [Dhalla et al., 1976; Lee et al., 1976] и реоксигенации миокарда [Pool-Wilson, 1978], его токсических повреждениях [Tomlinson et al.]

и наследственных миокардиопатиях [Appelt et al., 1976; Dhalla et al., 1976; Gertz et al., 1970] в прошлом привело нас к положению, что главные этиологические факторы заболеваний сердца, действуя через различные патогенетические механизмы, в конечном счете приводят к одному и тому же явлению.

Это явление состоит в уменьшении мощности, выключении или повреждении мембранных механизмов, ответственных за связывание Ca^{2+} и его активное удаление из миокардиальной клетки против концентрационного градиента во внеклеточное пространство. В итоге возникает избыток Ca^{2+} в саркоплазме, который вызывает стандартный комплекс сдвигов, не зависящий от того, чем именно было обусловлено увеличение содержания Ca^{2+} . Данный комплекс складывается: во-первых, из нарушения расслабления миофибрилл, которое в зависимости от степени может привести либо к увеличению диастолического давления, либо к очаговым контрактурам и последующему некробиозу; во-вторых, из разобщения окисления и фосфорилирования в митохондриях, которое может приводить либо к некоторому снижению эффективности использования кислорода, либо к значительному дефициту АТФ с его тяжелыми последствиями. Эта общность конечных звеньев патогенетической цепи стрессорного повреждения сердца и его повреждения такими традиционными причинными факторами сердечной недостаточности, как длительная перегрузка или гипоксия, является сильным аргументом в пользу того, что повторяющийся стресс может стать самостоятельной причиной хронической недостаточности сердца. Действительно, обнаруженные нами нарушения метаболизма, структуры и функции наблюдались после того, как стрессорная ситуация миновала: они представляли собой не просто реакцию на стрессор, а относительно стойкие последствия повреждения, возникшего во время стресса. Этот факт в совокупности с обширными данными клиники о роли эмоционального стресса в этиологии заболеваний системы кровообращения дает основание думать, что именно такие относительно стойкие нарушения метаболизма и функции, сохраняющиеся после того, как сам стресс миновал, и накапливающиеся от одного стрессорного эпизода к другому, могут играть роль в постепенном развитии тех форм так называемого первичного некоронарогенного кардиосклероза и хронической сердечной недостаточности, которые нередко возникают у людей, не страдавших ранее заболеваниями системы кровообращения.

**Стресс как один из основных
этиологических факторов в патологии,
активация перекисного окисления липидов
как общее звено различных
стрессорных повреждений**

Подобно тому как адаптационный эффект стресса (см. гл. I) охватывает организм в целом, так и повреждающий эффект затянувшегося, чрезмерно интенсивного стресса при нереализовавшейся адаптации не ограничивается сердцем, а адресуется организму в целом. Показанная выше стрессорная активация перекисного окисления во многих органах и выраженная стрессорная ферментемия, свидетельствующая о прямом повреждении клеток, позволяют более определенно оценить роль стресса в патогенезе некоторых важнейших патологических процессов. Это относится, в частности, к современным представлениям о роли стресса в патогенезе атеросклероза.

Сравнительно давно появились экспериментальные данные, свидетельствующие, что нейрогенный, по существу своему стрессорный, атеросклероз животных можно получить путем частой смены стернотипов условнорефлекторной деятельности и двигательной активности, а также посредством эмоционального возбуждения, вызываемого прерывистым голоданием и длительной электростимуляцией вентромедиального ядра гипоталамуса [Хомуло, 1963, 1964, 1974; Гродзенский, Никитин, 1965; Третьякова, 1966; Dury, DiLuzio, 1955; Schotz et al., 1955; Pery, Bowen, 1956; Powers, DiLuzio, 1958]. Эти данные как будто соответствуют результатам эпидемиологических исследований, в которых отмечено, что у людей, профессия которых требует постоянных эмоциональных напряжений, частота атеросклероза коронарных сосудов, ишемической болезни сердца и обусловленного этой болезнью инфаркта миокарда особенно высока [Барца, Мельникова, 1962; Гольдберг, 1964; Ryle, Russell, 1949; Stewart, 1950]. Так, например, смертность от ишемической болезни сердца среди врачей-хирургов в 10 раз выше, чем у садовых рабочих [Russek, 1960].

Главным механизмом, через который стресс может потенцировать развитие атеросклероза, обычно считают стрессорную липемию и в частности гиперхолестеринемию [Блюгер, Шустер, 1963; Ганелина, Ильинский, 1960; Дзидзигури, 1959; Канцеров, Розенштейн, 1964], которая способствует отложению холестерина в стенках сосудов.

Однако установленный нами факт значительной стрессорной активации перекисного окисления липидов в стенке аорты дает основание думать, что наряду с гиперхолестеринемией важную роль в развитии стрессорных повреждений сосудистого русла играет прямое повреждение перекисями липидов сосудистой стенки. Действительно, в настоящее время известна экспериментальная модель перекисного повреждения сосудистого русла, обозначаемая обычно как перекисный артериолосклероз и вызываемая так

называемой безантиоксидантной диетой, обогащенной перекисями липидов. Развивающееся при этом повреждение сосудистой стенки имеет в основе своей разрушение перекисями липидов эластического каркаса сосудов с последующим развитием кальциноза и липоидоза; процесс этот может быть ускорен иммобилизацией животных и заторможен антиоксидантом пинолом [Воскресенский и др., 1976; Девяткина, 1978]. В настоящее время трудно решить, как сочетаются в патогенезе атеросклероза человека нарушения липидного обмена и повреждение сосудистой стенки перекисями липидов. Однако уже теперь надо признать, что стресс потенцирует реализацию обоих этих факторов и, таким образом, может играть роль в развитии атеросклероза.

Роль стресса как одного из этиологических факторов гипертонической болезни в течение многих лет была предметом дискуссии [Ланг, 1948; Мясников, 1949; Парин, Меерсон, 1960; Судakov, 1975, 1976]. В настоящее время очевидно, что стресс может потенцировать развитие гипертонической болезни при генетически детерминированной или вызванной другими факторами неполноценности механизмов регуляции водно-солевого обмена и сосудистого тонуса, а фармакологическое ограничение возбуждения адренергической регуляции обладает противоположным эффектом.

Таким образом, несомненно важны роль *тяжелого, затянувшегося стресса в этиологии заболеваний системы кровообращения, которые занимают первое место среди причин смертности, и роль активации перекисного окисления липидов в патогенезе стрессорных повреждений системы кровообращения.*

Интерес к роли стресса в этиологии злокачественных опухолей в течение долгого времени стимулировался главным образом эмпирическим опытом клиники, который получил затем отражение в систематических эпидемиологических исследованиях. Так, например, Ле Шан [Le Shan, 1959], а также Ле Шан и Вортингтон [Le Shan, Worthington, 1955, 1956] на основе обстоятельного изучения литературных данных и собственных психологических исследований людей, заболевших раком, пришли к заключению, что в ближайшие 2—4 года перед заболеванием у многих больных произошли тяжелые события в жизни. Особенно частой была невозвратимая утрата — смерть близкого человека, вызывающая состояние значительной депрессии. Эти работы носили ретроспективный характер, т. е. были выполнены путем обследования людей, уже заболевших раком.

Хэгнелл [Hagnell, 1966] провел так называемые перспективные обследования 2550 жителей Швеции; все они в момент первого обследования были здоровы. Выяснилось, что в течение ближайших 10 лет раком чаще заболевали люди с неустойчивой психикой, склонные относительно легко впадать в депрессию от житейских стрессорных ситуаций; холодные люди, склонные к аналитической оценке окружающего, которых автор называет «суперустойчивыми», заболевали раком реже. Эти и другие ана-

логичные эпидемиологические исследования сами по себе не решают вопроса о роли стресса в этиологии рака. Однако они катализировали интересные экспериментальные исследования в этом направлении. В последнее время показано, что избыток глюкокортикоидов при стрессе может вызвать инволюционные изменения в органах иммуногенеза и развитие иммунодефицитных состояний. Это, в свою очередь, потенцирует развитие онкогенных вирусов и, таким образом, приводит к появлению или потенцирует развитие многообразных вирусных опухолей [Seifter, 1976].

Эти данные как будто создают определенную предпосылку для понимания роли затянувшегося стресс-синдрома в патогенезе вирусных опухолей. Более широкие возможности для понимания роли стресса в этиологии рака открывает установленное недавно положение, что большинство известных в настоящее время химических и физических канцерогенов — от циклических углеводов до ионизирующей радиации и пластмасс — обладают способностью, подобно стрессу, активировать перекисное окисление и таким образом повреждать клеточные мембраны [Kogan, 1977]. Значение этого положения можно оценить в свете теории онкогенеза, развиваемой в последние годы Л. Б. Меклером [1978] и некоторыми зарубежными исследователями [Kurth, Mikschy, 1978; Jones et al., 1979].

В соответствии с этой теорией исходным пунктом образования злокачественной опухолевой клетки является слияние друг с другом двух соматических клеток, имеющих различную дифференцировку. Данное событие происходит в результате повреждения плазматической мембраны контактирующих клеток и приводит к образованию гибридной клетки, обладающей всеми свойствами клетки раковой. В плане нашего изложения существенно, что эта теория рассматривает эпизоды, связанные с повреждением плазматических мембран многих клеток, как фактор, увеличивающий вероятность образования первичной гибридной, раковой клетки, и начало бластоматозного роста. Стресс, как показано выше, приводит к накоплению гидроперекисей липидов, повреждающих клеточные мембраны, и возникновению выраженной ферментемии, являющейся надежным доказательством того, что такое повреждение действительно происходит. Это дает основание думать, что стрессорные повреждения клеток могут оказаться одним из факторов, предопределяющих раковую гибридизацию и появление первой раковой клетки. Разумеется, данное предположение требует экспериментальной проверки, но вместе с тем оно является одним из возможных объяснений того, что в клинике и эксперименте тяжелые стрессорные ситуации нередко предшествуют началу злокачественного роста. Злокачественные опухоли занимают второе место среди причин смертности в современном мире. Возможная роль стресс-синдрома и наблюдаемой при стрессе активации ПОЛ в возникновении опухолей сама по себе знаменательна.

Известно, что наряду с заболеваниями системы кровообращения, опухолями, язвенной болезнью стрессорные ситуации иг-

рают важную роль в этиологии диабета, болезней кожи, нередко они потенцируют дебют основных психических заболеваний.

Таким образом, роль превращения стресс-синдрома из звена адаптации в звено патогенеза болезней играет первостепенную роль в патологии, и прежде всего в патогенезе основных неинфекционных заболеваний, профилактика и терапия которых составляют главную нерешенную проблему современной медицины. Следовательно, предупреждение стрессорных повреждений организма составляет необходимый, а возможно, и главный этап в решении проблемы профилактики неинфекционных заболеваний человека.

Оценивая возможность предупреждения стрессорных повреждений, следует иметь в виду, что даже длительная стрессорная ситуация и тяжелый стресс-синдром, которые в принципе могут вызвать болезнь, далеко не всегда приводят к превращению этой потенциальной возможности в реальность. Действительно, все люди и животные на протяжении своей индивидуальной жизни неоднократно подвергаются действию неотвратимых, длительных, тяжелых стрессорных ситуаций. Однако большинство из них не заболевает, а заболев, выздоравливает, и в итоге повседневно присутствующие и несомненно играющие роль в формировании фенотипа стрессорные ситуации не прекращают жизнь видов — потенциально возможная роль стресса как этиологического фактора болезни либо не реализуется, либо оказывается ограниченной активным процессом выздоровления в постстрессорный период. Эта очевидная и вместе с тем удивительная резистентность к повреждающему действию стрессорных ситуаций, на наш взгляд, заслуживает изучения отнюдь не в меньшей мере, чем патогенез стрессорных повреждений.

По аналогии с другими формами резистентности организма можно полагать, что резистентность к стрессу может быть обеспечена не чем иным, как существованием в организме специализированных систем, которые своевременно ограничивают само возбуждение стресс-реализующих систем, а также предотвращают повреждающие эффекты катехоламинов и кортикостероидов на уровне органов-мишеней.

Факт постепенного уменьшения действия стрессорных ситуаций на организм по мере увеличения длительности их существования привел нас к мысли, что именно адаптация к стрессу формирует противострессорную резистентность организма и в основе такой адаптации может лежать увеличение мощности упомянутых систем естественной профилактики, предупреждающих стрессорные повреждения.

На основе этого представления в следующей главе последовательно рассмотрены данные по адаптации к стрессорным ситуациям, некоторые примеры систем, играющих роль в естественной профилактике стрессорных повреждений, возможности активной химической профилактики этих повреждений.

Адаптация к стрессорным ситуациям и системы естественной профилактики стрессорных повреждений

Явление адаптации к опасным по существу своему стрессорным ситуациям окружающей действительности составляет очевидную черту поведения животных и человека. Содержание древнекитайского философского трактата свидетельствует, что экспериментальное изучение этого процесса проводилось уже 2400 лет назад. Автор трактата, Чжуанцзы сообщает об этих опытах следующее.

Цзисинцзы взялся обучать для царя бойцовского петуха. Через десять дней государь спросил:

— Ну как, готов петух?

— Нет еще, — ответил Цзисинцзы, — полон тщеславия, кичится попусту.

Через 10 дней государь вновь осведомился и получил ответ:

Пока еще нет: отзывается на каждый звук, кидается на каждую тень.

Через 10 дней государь спросил опять:

— Все еще нет, — ответил Цзисинцзы, — смотрит злобно, весь переполнен яростью.

Через 10 дней царь вновь полюбозыгривал и услышал в ответ:

— Вот теперь почти готов: услышит другого петуха — даже не шелохнется, помотришь на него — как деревянный. Воля и выдержка его — безупречны. Ни один петух не посмеет откликнуться на его вызов: повернется и сбежит¹.

Прослеженная в этой работе трансформация поведения в процессе адаптации к стрессорной ситуации, естественно, должна сопровождаться изменениями самого стресс-синдрома, т. е. изменениями реакции адренергической и гипофизарно-адреналовой систем. Действительно, лишённые экзотических наслоений основательные эксперименты последнего десятилетия показали, что при повторении стрессорных ситуаций эти реакции уменьшаются. Так, Смуклер и Бакли [Smookler, Buckley, 1969] изучали влияние длительного (продолжавшегося много недель) шума, световых вспышек и механических колебаний на крыс, находившихся в небольших камерах; они суммировали также результаты не-

скольких аналогичных исследований. Оказалось, что первоначально стрессорная ситуация вызывает значительное увеличение содержания катехоламинов в крови и увеличенное выделение их с мочой; содержание норадреналина в мозге при этом снижается. Затем выделение катехоламинов несколько уменьшается, ресинтез их возрастает, а содержание в мозге нормализуется и сохраняется на нормальном уровне при увеличенной интенсивности обновления. В дальнейшем (между 4—6-й неделями) обновление фонда катехоламинов в мозге — их расход и ресинтез — возвращаются к норме, несмотря на продолжающееся стрессорное воздействие.

В полном соответствии с этими данными Зигмонд и Хорви [Zigmond, Horvey, 1968] показали, что при многократном болевом раздражении и при отсутствии возможностей избегания в начальном периоде у крыс наблюдаются большое снижение катехоламинов в мозге и значительная смертность, а в дальнейшем, несмотря на продолжение стрессорных воздействий, содержание катехоламинов в мозге восстанавливается, а смертность уменьшается.

По критерию подъема содержания кортикостерона в крови процесс адаптации к стрессорным воздействиям прослеживается еще более определенно. Кривые, представленные на рис. 35, взятом из работы Кейма и Зига [Keim, Sigg, 1976], показывают, что через 30 мин после первого иммобилизационного стрессорного воздействия концентрация кортикостерона в крови возросла в 10 раз; при повторном 30-минутном воздействии подъем кортикостерона оказался еще выше, а при последующих воздействиях весьма круто снижался, в итоге на 5-м иммобилизационном воздействии кортикостерон в крови возрастал всего в 2 раза. Однако это уменьшение реакции гипофизарно-адреналовой системы на стрессорную ситуацию сочеталось с повышением ее фоновой активности — исходный уровень кортикостерона в крови перед 5-м воздействием был увеличен более чем в 2 раза по сравнению с исходным фоновым уровнем. Эта фаза адаптации, характеризующаяся сочетанием уменьшенного ответа на стрессорную ситуацию с повышенной фоновой активностью гипофизарно-адреналовой системы, может быть отмечена и по материалам других исследований [Виру, 1974]. Можно предположить, что эта энергетически и структурно расточительная фаза «постоянной бдительности» является переходной на пути к более полной адаптации.

Наиболее важные исследования по адаптации к неотвратимым стрессорным воздействиям были выполнены Микулай и сотрудниками [Mikulaj et al., 1974], которые показали, что при ежедневном введении формалина в кожу спины, а также при ежедневной фиксации у крыс первоначально возникает многократное повышение концентрации кортикостерона в крови. В дальнейшем эти подъемы постепенно уменьшаются и в ответ на 22—27-е стрессорное воздействие вообще не возникают.

Это прекращение активации гипофизарно-адреналовой системы, демонстрируемое кривыми на рис. 36, А и Б, не зависит от

¹ Поэзия и проза древнего востока. М.: Худ. лит., 1973, с. 326.

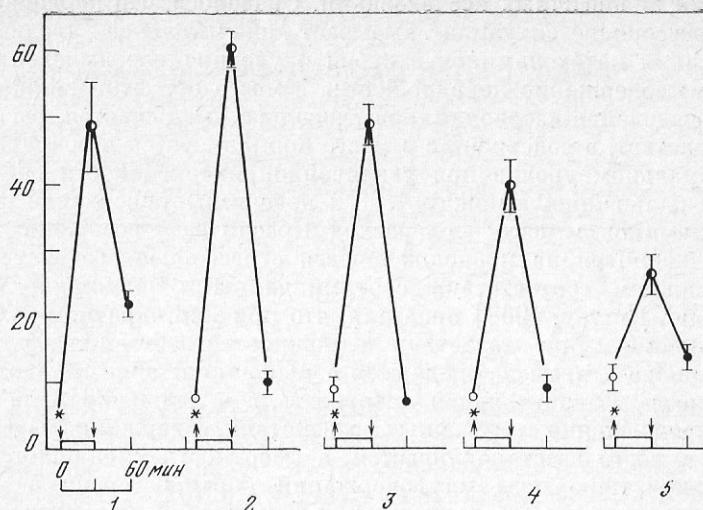


Рис. 35. Влияние 30-минутной иммобилизации, проводимой в течение 5 дней подряд, на концентрацию кортикостерона (КС) в плазме крови

* — КС в контроле; ○ — КС перед иммобилизацией; ● — КС сразу после окончания иммобилизации; ● — КС через 30 мин после окончания иммобилизации. По оси ординат — концентрация КС, мг/100 мл [по Keim, Sigg, 1976]

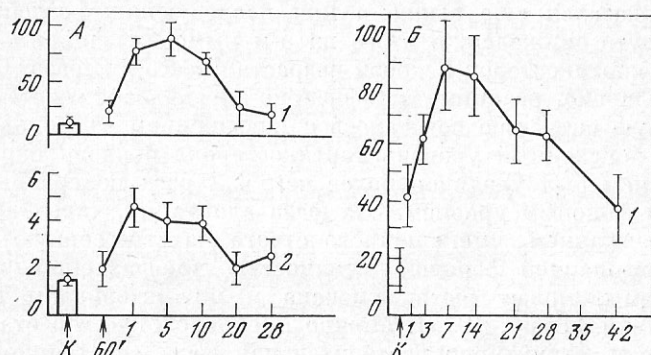


Рис. 36. Уменьшение влияния стрессорного воздействия при его ежедневном повторении на концентрацию кортикостерона в плазме крови (1) и надпочечниках (2)

А — введение формалина; Б — иммобилизация. По оси абсцисс — дни повторных воздействий; по оси ординат — концентрация кортикостерона, мг/100 мл (1) и мг/г (2) [по Miklaj et al., 1976]

истощения функциональных возможностей надпочечников, ибо введение адаптированным к стрессорной ситуации животным АКТГ вызывает у них большее повышение концентрации кортикостерона в крови, чем в контроле. Этот важный факт позволяет думать, что в основе адаптации организма к многократному или

длительному действию стрессорной ситуации лежит активация каких-то центральных тормозных механизмов, которые действуют на уровне мозга и, несмотря на боль, тормозят возбуждение высших адренергических центров, выход релизинг-факторов, освобождающих АКТГ, выход самого АКТГ и таким образом предотвращают подъем содержания катехоламинов и кортикостерона в крови. Это представление соответствует хорошо известной из практики уменьшению циркуляторного компонента реакции — уменьшению подъема артериального давления и тахикардии по мере привыкания к неотвратимым опасным ситуациям или болевым воздействиям. В интересной работе Десидерато и соавторов [Desiderato et al., 1974] эта же закономерность продемонстрирована по отношению к другому эффекторному органу, а именно желудку. Показано, что при первом стрессорном воздействии — болевом раздражении лап без возможности избегания — возникла глубокая депрессия секреции соляной кислоты в желудке, обусловленная, как указывалось ранее, сильным возбуждением адренергической регуляции при одновременном снижении тонуса блуждающего нерва. При действии той же самой стрессорной ситуации в 4-й раз такой депрессии не наблюдалось — общая и свободная кислотность желудочного сока менялись мало.

Оценивая адаптацию, выражающуюся постепенным прекращением возбуждения стресс-системы и ответов органов-мишеней, следует отметить две существенные черты этого процесса. Во-первых, данный процесс происходит в условиях, когда выход из стрессорной ситуации за счет внешней, поведенческой адаптации невозможен и представляет собой своеобразную внутреннюю адаптацию к безвыходным на первый взгляд ситуациям — вероятный физиологический эквивалент того, что в просторечии обозначается как терпение. Во-вторых, прекращение возбуждения стресс-реализующих систем, развивающееся в процессе адаптации к стрессорным ситуациям, означает уменьшение концентрации катехоламинов и глюкокортикоидов, действующих на органы-мишени, т. е. уменьшает вероятность стрессорных повреждений внутренних органов. Иными словами, намечается представление, что центральные тормозные механизмы, подавляющие при повторных или затянувшихся стрессорных ситуациях возбуждение стресс-реализующих систем, являются механизмами «терпения» и естественной профилактики стрессорных повреждений.

Такой эффект скорее всего обеспечивается на основе координации ГАМКергической, ДОФАминергической, серотонинергической и других названных ранее тормозных систем головного мозга. В качестве примера мы экспериментально проанализировали роль ГАМКергической тормозной системы, активация которой в ответ на стрессорную ситуацию, как оказалось, действительно играет важную роль в естественной профилактике стрессорных повреждений.

Активация ГАМКергической тормозной системы при стрессе как естественный механизм профилактики стрессорных повреждений

Нейроны, синтезирующие тормозной медиатор — ГАМК, локализованы главным образом в черной субстанции, хвостатом ядре, бледном шаре и, в меньшем количестве, в других отделах головного мозга. Эта ГАМКергическая система обеспечивает выделение ГАМК в синаптические структуры коры и нижележащих отделов, причем ГАМК обладает пре- и постсинаптическим тормозными действиями. Функция, структура и метаболизм ГАМКергической тормозной системы стали к настоящему времени предметом фундаментальных обзоров и монографий [Сытинский, 1977; Curtis, Johnston, 1974; Storm-Mathisen, 1974].

Здесь достаточно напомнить, что ГАМК образуется из глутамата в результате действия глутаматдекарбоксилазы (ГДК). Реализуя свой тормозной эффект, ГАМК разрушается другим ферментом — ГАМК-трансаминазой (ГАМК-Т). В итоге этой последней реакции возникает янтарный полуальдегид, который может либо превратиться в янтарную кислоту, используемую в цикле трикарбоновых кислот, и таким образом уйти из ГАМКергической тормозной системы, либо под действием специального фермента НАД-ФН-зависимой дегидрогеназы янтарного полуальдегида превращается в один из конечных тормозных метаболитов этой системы — гамма-оксимасляную кислоту (ГОМК). ГОМК, как теперь показано, действует самостоятельно, а не через ГАМК; она обладает прямым сильным тормозным действием и в больших дозах вызывает сон [Matsuda, Hoshino, 1976]. В отличие от ГАМК ГОМК хорошо проникает через гематоэнцефалический барьер и на этой основе широко используется в анестезиологии и психиатрии. В плане нашего изложения важен не фармакологический аспект использования ГОМК, а возможность того, что при стрессе активация ГАМКергической тормозной системы может привести к увеличенному образованию этого тормозного метаболита и таким образом своевременно ограничить стресс-реакцию, а может быть, и предупредить стрессорные повреждения.

На основе этого предположения состояние ГАМКергической тормозной системы было изучено при рассмотренном уже выше эмоционально болевом стрессе, по Десидерато и соавторам [Desiderato et al., 1974].

Для оценки состояния этой системы в полушариях головного мозга принятыми методами определяли содержание глутамата и ГАМК [Шатунова, Сытинский, 1962], активность фермента, ответственного за образование ГАМК из глутамата (глутамат-декарбоксилаза — ГДК), и фермента, ответственного за разрушение ГАМК в процессе его тормозного действия (ГАМК-трансаминаза — ГАМК-Т) [Сытинский, Кэцзинь, 1966]. Биосинтез глутамата и ГАМК определяли по включению ¹⁴C меченой глюкозы, вводившейся животным перед забоем [Прохорова, Тупикова, 1959].

Таблица 23. Влияние ЭБС на активность ГАМКергической системы в полушариях головного мозга крыс

Серия опыта	Содержание, мг%		Активность	
	глутамат	ГАМК	ГДК, мкмоль ГАМК, час/г	ГАМК-Т, мкмоль ГДК, час/г
Контроль	104,8±2,1	14,8±0,2	13,08±0,8	13,0±0,7
ЭБС, 8 час	30,5±1,3 *	10,4±0,7 **	24,7±0,8 *	18,3±0,8 **
ЭБС, 24 час	68,1±2,0 *	10,6±0,6 **	31,6±1,2 *	35,4±1,0
ЭБС, 72 час	72,5±2,5 *	8,23±0,3 *	22,7±1,0 *	34,0±1,18 *
ЭБС, 96 час	70,5±2	7,37±0,17 **	21,25±0,34	31,6±0,5

Примечание. В каждой серии использовано по 10 животных.

* p<0,001. ** p<0,01.

Результаты этих исследований, выполненных В. И. Павловой, (табл. 23) показывают, что уже через 8 час после начала ЭБС и через 2 часа после его завершения в головном мозге наблюдается значительная активация ГАМКергической системы, выражающаяся увеличением в 2 раза активности ГДК и в 1,5 раза активности ГАМК-Т; соответственно содержание глутамата, превращающегося в ГАМК, уменьшается в 3 раза, а содержание ГАМК — примерно на одну треть. В ближайшие 4 суток активность ГДК остается на прежнем повышенном уровне, а активность ГАМК-Т продолжает нарастать и оказывается увеличенной в 2,5 раза. Соответственно содержание глутамата снижено на треть, а содержание ГАМК — почти вдвое.

Диаграмма, представленная на рис. 37, свидетельствует, что, по данным о включении меченого ¹⁴C глюкозы, синтез глутамата в расчете на единицу массы головного мозга возрос в 2 раза, а синтез ГАМК — на 80%. Таким образом, при стрессе ГАМКергическая система и синтез важного тормозного медиатора ГАМК существенно активированы.

Для понимания механизма и последствий активации ГАМКергической системы головного мозга при стрессе важное значение имеют данные о влиянии ЭБС на использование основных субстратов цикла трикарбоновых кислот (ЦТК) в больших полушариях головного мозга. Окисление основных субстратов ЦТК исследовали по включению ¹⁴C в СО₂, образующуюся при дыхании срезов мозга в инкубационной среде, в которой присутствовал один из субстратов, по методике М. И. Прохоровой и Н. Тупиковой [1959]. Данные табл. 24 отражают результаты этих исследований и показывают, что ЭБС существенно снизил использование двух важнейших интермедиатов ЦТК, а именно: α-кетоглутарата и янтарной кислоты.

Для оценки значения этого явления целесообразно обратиться к схеме на рис. 38, характеризующей взаимосвязь ГАМКергической системы и ЦТК. Штриховка на схеме демонстрирует отме-

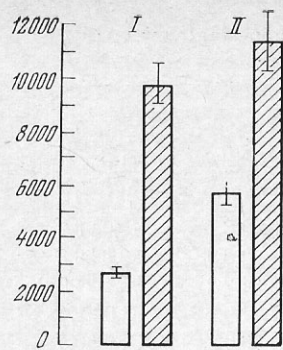


Рис. 37. Влияние ЭБС на синтез глутамата (I) и ГАМК (II) в головном мозге

Светлые столбики — контроль; заштрихованные — ЭБС. По оси ординат — радиоактивность, имп/мин·мг

лутоты в ЦТК и тем самым предопределяет превращение увеличенных количеств янтарного полуальдегида в ГОМК.

Таким образом, возникающее в мозге при ЭБС торможение использования α -кетоглутарата в ЦТК создает увеличенный приток глутамата в ГАМК-систему, а торможение использования янтарной кислоты, по-видимому, предопределяет увеличенное образование из янтарного полуальдегида тормозного метаболита — ГОМК. Именно лимитирование определенных звеньев ЦТК в сочетании с активацией ГАМК-системы создает при ЭБС увеличенное образование в мозге тормозных метаболитов ГАМК и ГОМК, которые, действуя на уровне высших регуляторных центров, могут ограничить возбуждение реализующих стресс-систем.

Если это представление справедливо, то введение перед стрессорным воздействием ГОМК, который хорошо проникает через гематоэнцефалический барьер, должно уменьшить активацию адренергической и гипофизарно-адреналовой систем и в той или иной мере предотвратить развитие стрессорных повреждений.

Действительно, эксперименты позволили установить, что введение ГОМК перед ЭБС и во время ЭБС уменьшает активацию систем, реализующих стресс. Кривые на рис. 39 отражают результаты эксперимента, в котором ГОМК вводилась перорально в дозе 100 мг/кг за полчаса до ЭБС и дважды во время ЭБС. Видно, что введение ГОМК в значительной мере предотвращает вызываемый ЭБС подъем концентрации кортикостерона в надпочечниках, плазме крови и сердечной мышце. На рис. 40 показано, что ГОМК предотвращает также падение содержания катехоламинов в надпочечниках и миокарде.

Дальнейшие исследования показали, что, ограничивая таким образом возбуждение реализующих стресс-систем, введение ГОМК

ченный только что факт торможения и использования α -кетоглутарата и янтарной кислоты при ЭБС.

Торможение использования α -кетоглутарата однозначно свидетельствует, что резкое увеличение окисления глутамата до CO_2 , выявленное нами при ЭБС, происходит не через α -кетоглутарат, а за счет декарбоксилирования глутамата в ГАМК-системе. Образовавшиеся в результате этого увеличенные количества ГАМК под действием активированной ГАМК-Т превращаются в янтарный полуальдегид. Это соединение, как показано на схеме, может либо превращаться в янтарную кислоту и использоваться в ЦТК, либо, напротив, превращаться в ГОМК, которая обладает сильным тормозным действием. ЭБС нарушает использование янтарной кислоты

Таблица 24. Влияние ЭБС на окисление основных интермедиатов ЦТК срезами головного мозга (по включению ^{14}C в CO_2 , имп/мин)

Показатель	Группа животных		p
	контроль (n=8)	ЭБС (n=8)	
1,2 ^{14}C - α -кетоглутарат	13 200 \pm 1340	7900 \pm 853	<0,05
1,4 ^{14}C -янтарная кислота	10 760 \pm 1490	4160 \pm 540	<0,05

в значительной мере предупреждает язвенные поражения слизистой желудка, обычно развивающиеся при ЭБС. Из табл. 25 следует, что ЭБС приводил у всех без исключения животных к развитию язвенных поражений слизистой оболочки желудка (при средней длине язв на один желудок 10,5 мм). После предварительного введения ГОМК у 28% животных язвы не возникали, а у остальных средняя длина язв была в 3 раза меньше, чем при ЭБС без ГОМК.

Таким образом, имеются реальные основания для заключения, что активация тормозной ГАМКергической системы, возникающая в головном мозге одновременно со стрессом, может за счет действия тормозных метаболитов ограничить возбуждение реализующих стресс-систем, а введение одного из этих метаболитов (ГОМК) перед действием стрессора может предупредить развитие язв желудка.

Поскольку антистрессорный эффект ГОМК реализуется на уровне высших вегетативных центров головного мозга и состоит в предупреждении чрезмерного возбуждения реализующих стресс-систем, вероятно, что с помощью ГОМК можно уменьшить или предотвратить стрессорные повреждения самых различных органов, в частности стрессорные повреждения сердца. Опираясь на рассмотренные выше данные о патогенетической цепи такого повреждения, мы последовательно оценили влияние предварительного введения ГОМК на активацию перекисного окисления, состояние лизосом в сердечной мышце, уровень постстрессорной ферментации и постстрессорные нарушения сократительной функции сердца.

Данные, представленные в табл. 26, отражают уже описанную выше активацию перекисного окисления липидов под влиянием ЭБС и показывают, что главное проявление этой активации — накопление в сердце, скелетной мышце гидроперекисей липидов и Шиффовых оснований — в значительной мере предотвращается предварительным введением ГОМК в указанных выше дозах.

Поскольку следующие звенья стрессорного повреждения обусловлены действием гидроперекисей, то и здесь следовало бы ожидать профилактического действия ГОМК. Действительно, рис. 41 демонстрирует, что ЭБС приводит к лабилизации лизосом, которая проявляется снижением активности кислых катепсинов во фрак-

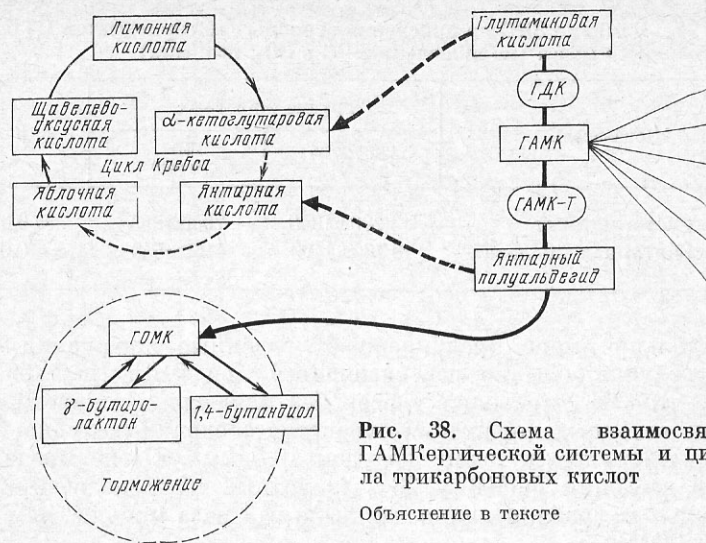


Рис. 38. Схема взаимосвязи ГАМКергической системы и цикла трикарбоновых кислот

Объяснение в тексте

ции лизосом и митохондрий миокарда, увеличением активности этих ферментов в надосадочной фракции и двукратным увеличением активности катепсина в плазме крови. Предварительное введение ГОМК в основном устраняет переход кислых катепсина из лизосомно-митохондриальной фракции в надосадочную и уменьшает вызываемый ЭБС подъем активности этих ферментов в плазме крови.

Из данных следующей диаграммы (рис. 42) следует, что через 2 часа после ЭБС развивалась выраженная ферментемия: активность АСТ, АЛТ, ЛДГ, МДГ в плазме крови была увеличена примерно в 2 раза. Предварительное введение ГОМК практически полностью устранило это явление.

Существенно, что нарушения сократительной функции сердца, возникающие в результате ЭБС, так же как и рассматриваемые нарушения метаболизма, могут быть предупреждены посредством предварительного введения ГОМК. Эксперименты, в которых это было показано, выполнены А. М. Трихпоевой, исследовавшей по методу Зонненблика сократительную функцию папиллярных мышц левого желудочка сердца. Мышцы были взяты: у контрольных животных; у животных, получавших ГОМК; у животных, перенесших ЭБС; наконец, у животных, которые перед стрессом получали ГОМК в указанной выше дозе. Данные, представленные в табл. 27, позволяют сопоставить результаты этих четырех серий экспериментов. Из материала таблицы вытекает по меньшей мере три существенных положения.

Первое положение состоит в том, что введение ГОМК intactным животным (серия ГОМК+контроль) привело к тому, что амплитуда и скорость сокращения и скорость расслабления папиллярных мышц, взятых у этих крыс, оказались увеличенными

Таблица 25. Влияние ГОМК на развитие язвенных поражений желудка при ЭБС

Показатель	Группа животных	
	ЭБС (n=30)	ЭБС + ГОМК (n=14)
Средняя длина язвенных поражений на один желудок, мм	10,5±1,15	3,3±1,43
	p<0,01	
Количество животных, не имеющих язвенных поражений, %	0	28,6

в 3—4 раза. Этот удивительный на первый взгляд факт с полным постоянством воспроизводился в многочисленных повторных экспериментах и, по-видимому, объясняется тем, что введение естественного тормозного метаболита эффективно защищало организм в целом и папиллярную мышцу в частности от такого повреждающего воздействия, как «стресс забоя», а также предохраняло папиллярную мышцу от другого повреждающего воздействия, а именно от «гипоксии препаратовки». Оставляя для будущего анализ этого важного явления, следует подчеркнуть, что, убедительно демонстрируя антистрессорный и антигипоксический эффект ГОМК, оно дает нам основание рекомендовать введение ГОМК во всех экспериментах с изолированными сердцем и папиллярными мышцами, а также при операциях, связанных с ишемическим повреждением, механической травматизацией органов или их длительной консервацией.

Второе положение состоит в том, что у животных, не получивших ГОМК, ЭБС на 30—50% снизил амплитуду сокращения, а также скорость расслабления и сокращения и индекс сокращения. Иными словами, подтверждаются приведенные ранее данные о том, что стресс нарушает сократительную функцию сердечной мышцы.

Наконец, третий, главный в плане нашего изложения момент состоит в том, что введение ГОМК перед ЭБС увеличивает параметры сократительной функции папиллярной мышцы примерно в такой же степени, что и у intactных животных: амплитуда сокращения, а также скорости сокращения и расслабления папиллярной мышцы животных, подвергшихся ЭБС после введения ГОМК, более чем в 2 раза выше, чем у контрольных животных, не получавших стрессорного воздействия, а индексы сокращения и расслабления достоверно не отличаются от контроля. Таким образом, предварительное введение ГОМК предотвратило падение параметров сократительной функции папиллярной мышцы до тех весьма низких величин, которые обычно наблюдаются у животных, перенесших стресс, и в этом смысле профилактический эффект ГОМК не вызывает сомнений.

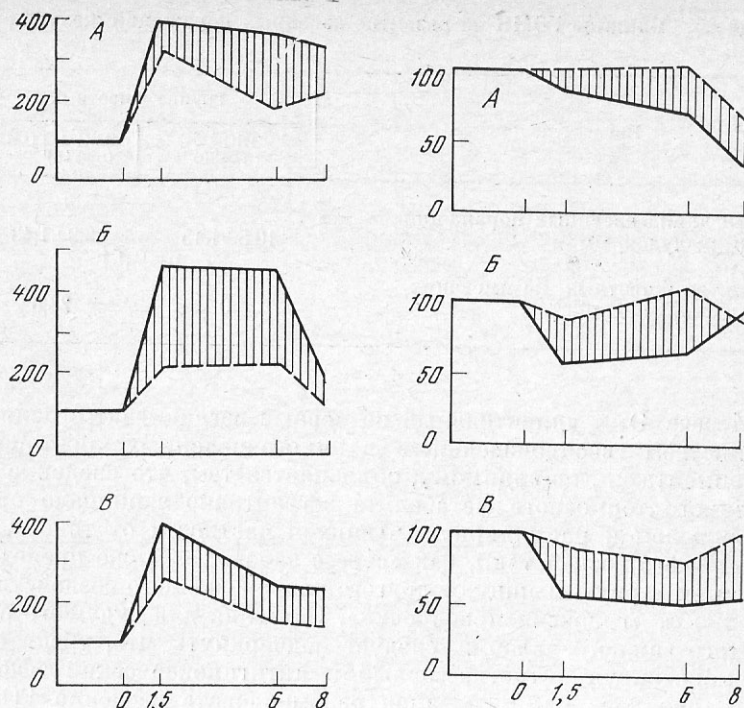


Рис. 39. Влияние предварительного введения ГОМК на концентрацию кортикостерона в плазме (А), сердце (Б) и надпочечниках (В) при ЭБС

Сплошная линия — ЭБС, пунктирная — ГОМК+ЭБС. Заптрихованная зона характеризует эффект ГОМК. По оси абсцисс — время после окончания стрессорного воздействия, час; по оси ординат — концентрация кортикостерона, % (по отношению к исходному уровню)

Рис. 40. Влияние предварительного введения ГОМК на концентрацию адреналина (А) и норадреналина (Б) в надпочечниках и норадреналина в сердце (В) при ЭБС

Объяснение то же, что и на рис. 39

Однако более внимательный анализ табл. 27 показывает, что вызванное ЭБС снижение основных параметров сократительной функции папиллярной мышцы у животных, получивших ГОМК, в абсолютных величинах оказалось таким же или даже большим, чем у животных, не получавших ГОМК перед стрессом. Действительно, амплитуда сокращения под влиянием ЭБС уменьшилась у животных обеих серий примерно на две единицы. Скорость сокращения у животных, не получавших ГОМК, уменьшилась на 0,5 единиц, а у животных, защищенных ГОМК, на единицу и т. д. Следовательно, предварительное введение ГОМК не устранило нарушений сократительной функции, вызываемых ЭБС, но сделало эти нарушения несущественными, так как исходный, дострессорный уровень сократительной функции папиллярной мышцы у животных, получивших ГОМК, был значительно повышен.

Таблица 26. Влияние ГОМК на активацию перекисного окисления липидов в сердечной и скелетной мышце при ЭБС

Серия опытов	Число животных	Объект	Накопление гидроперекисей по данным УФ-спектроскопии, нмоль/мг липидов	Интенсивность флуоресценции Шиффовых оснований, отн. ед.
1. Контроль	5	Сердечная мышца Скелетная мышца	16,7±1,4 19,1±2,4	10,5±3,5 10,3±0,9
2. ЭБС	5	Сердечная мышца Скелетная мышца	47,6±2,4 38,1±2,4	20,6±2,8 27,6±4,2
3. ГОМК	4	Сердечная мышца Скелетная мышца	14,3±1,4 14,3±2,4	8,3±1,1 9,1±1,6
4. ГОМК+ЭБС	5	Сердечная мышца Скелетная мышца	26,2±2,4 16,7±2,4	12,9±1,2 6,8±0,5
Достоверность различий				
P1-2			<0,01	<0,01
P1-4			>0,05	>0,1

Таким образом, введение перед стрессорной ситуацией ГОМК ограничивает возбуждение адренергической и гипоталамо-адренальной системы, и как следствие, предотвращает или уменьшает стрессорную активацию перекисного окисления липидов в различных органах, лабильности лизосом, ферментации, нарушения сократительной функции сердца и язвенные поражения слизистой желудка. Эта совокупность фактов согласуется с развиваемым представлением о том, что обнаруженная нами активация ГАМК-ергической системы, которая знаменует собой увеличение образования ГОМК, является естественным физиологическим механизмом ограничения стресс-синдрома и профилактики стрессорных повреждений.

Оценивая это положение, следует иметь в виду, что метаболическая цепь, образующая ГАМК-систему, представлена не только в головном мозге, где она выполняет тормозную функцию, но и в других органах, играющих при стрессе роль мишеней катехоламинового и глюкокортикоидного эффектов. Под этим углом зрения нами было оценено влияние ЭБС на ГАМК-систему сердечной мышцы и некоторые параметры метаболизма печени (табл. 28). Из табл. 28 следует, что в нормальных условиях содержание глутамата в сердечной мышце близко к таковому в головном мозге, а содержание ГАМК на порядок меньше. В соответствии с этим активность ГДК в сердечной мышце также в несколько раз меньше, чем в головном мозге, а активность ГАМК-Т примерно такая же, как в головном мозге. В ближай-

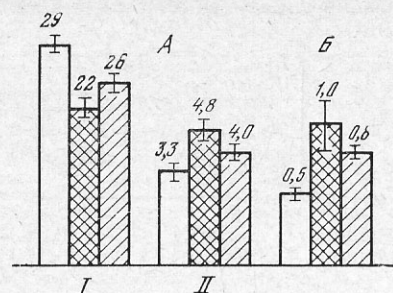


Рис. 41. Влияние предварительного введения ГОМК на активность кислых катепсинов (мкг тирозина /мг белка/час) в сердце (А) и плазме (Б) при ЭБС

1 — митохондриально-лизосомальная фракция; 2 — надосадочная фракция. Светлые столбики — контроль; штриховка сеткой — ЭБС; наклонная штриховка — ГОМК+ЭБС

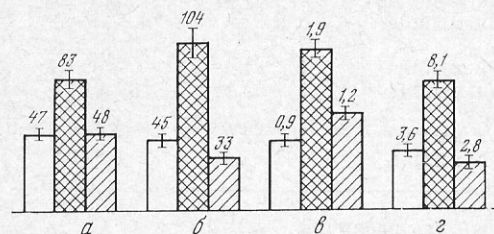


Рис. 42. Влияние предварительного введения ГОМК на активность

аспартат- (а) и аланин-трансаминазы (б) (мкмоль/мл/час) и лактат- (в) и малатдегидрогеназы (г) (мкмоль/мин/мг белка). Остальные обозначения те же, что на рис. 41

шие 4 суток после перенесенного ЭБС постепенно развивается активация ГАМК-системы, проявляющаяся увеличением активности ГДК и ГАМК-Т более чем в 2 раза, снижением содержания глутамата и некоторым увеличением содержания ГАМК, причина которого не ясна.

Для того чтобы оценить значение активации ГАМК-системы, возникающей в сердечной мышце при стрессе, целесообразно рассмотреть представленные в табл. 29 данные о влиянии ЭБС на переход меченого ^{14}C в CO_2 из основных интермедиатов ЦТК и из ^{14}C -глутамата — главного продукта трансаминирования.

Поскольку выход ^{14}C в CO_2 характеризует скорость окисления используемых субстратов, из материала табл. 29 следует, что ЭБС снижает окисление α -кетоглутарата, но достоверно увеличивает окисление янтарной кислоты срезами сердечной мышцы. Нарушение окисления α -кетоглутарата, наблюдаемое при ЭБС, по-видимому, не зависит от недостатка ЩУК, так как уменьшенное образование α -кетоглутарата из изолимонной кислоты само по себе должно привести к уменьшению разведения добавленной к срезам метки и ускоренному ее включению в CO_2 . Представленный в табл. 29 обратный результат с наибольшей долей вероятности может быть обусловлен снижением активности НАД-зависимой кетоглутаратдегидрогеназы, которая реализует декарбоксилирование и дегидрирование α -кетоглутарата.

Из табл. 29 следует, что окисление глутамата срезами сердечной мышцы под влиянием ЭБС возрастает в 2 раза. Очевидно, что этот сдвиг не объясним ускоренным дезаминированием глутамата в α -кетоглутарат, так как окисление самого кетоглутарата замедленно и соответственно ^{14}C -глутамат не может в ускоренном темпе перемещаться в CO_2 через α -кетоглутарат. Альтерна-

тивный путь ускоренного использования глутамата состоит в активации его декарбоксилирования в ГАМК.

Выше было показано, что эта возможность действительно реализуется — в сердечной мышце под влиянием ЭБС развивается выраженная активация ГАМК-системы, которая по логике должна приводить к увеличенному образованию полуальдегида янтарной кислоты. Это соединение, как уже указывалось при рассмотрении активации ГАМК-системы в мозге, может быть преобразовано либо в янтарную кислоту, либо в ГОМК. Показанное в табл. 29 значительное увеличение использования янтарной кислоты позволяет предположить, что после перенесенного ЭБС в сердечной мышце используется первая из этих возможностей: янтарный полуальдегид преобразуется главным образом в янтарную кислоту и активация ФАД-зависимого окисления сукцината играет роль фактора, компенсирующего нарушения НАД-зависимого окисления α -кетоглутарата и других субстратов. В условиях стрессорной мобилизации сократительной функции сердца и регенерации, возникших после стресса повреждений, этот механизм может оказаться весьма важным.

В плане нашего изложения существенно, что активация ГАМК-системы, развивающаяся в мозге и в сердце при ЭБС, по-видимому, имеет в этих органах различное физиологическое значение. В мозге активация ГАМК-системы реализуется на фоне торможения ФАД-зависимого окисления янтарной кислоты в ЦТК и поэтому приводит к увеличенному накоплению тормозного метаболита ГОМК, который играет важную роль в ограничении возбуждения стресс-реализующих систем. В сердце активация ГАМК-системы реализуется при увеличении ФАД-зависимого окисления янтарной кислоты и играет роль шунта, обеспечивающего образование дополнительных количеств янтарной кислоты, несмотря на торможение НАД-зависимого окисления α -кетоглутарата в ЦТК. Такое функционирование ГАМК-системы как шунта, обуславливающего высокую интенсивность ФАД-зависимого окисления, может играть существенную роль как в обеспечении достаточного ресинтеза АТФ в сердечной мышце, так и в образовании дополнительных количеств НАДФ-Н, используемого в процессах биосинтеза.

Таким образом, и в мозге и в сердце ГАМК-система срабатывает при стрессе как модуляторный механизм, предупреждающий потенциально возможные повреждения. Однако в мозге эта роль несоизмеримо более значима для организма в целом, так как именно на уровне мозга ГАМКергическая тормозная система ограничивает потенциально опасное возбуждение стресс-реализующих систем организма.

Факт активации ГАМКергической системы и увеличенного использования глутамата при стрессе в таких быстродействующих органах, как мозг и сердце, следует иметь в виду при анализе излагаемых ниже фактов о сдвигах метаболизма, которые ЭБС вызывает в печени.

Таблица 27. Влияние ГОМК на сокращение и расслабление папиллярной мышцы при ЭБС

Показатель	Контроль (n=10)	ГОМК + контроль (n=10)	ЭБС (n=11)	ГОМК + ЭБС (n=10)
	1	2	3	4
Амплитуда сокращения, % к исходной длине	6,99±0,81	17,33±3,24	4,72±0,44	15,03±1,28
Скорость сокращения, ед. мыш. дл/сек	1,086±0,049	3,473±0,327	0,518±0,060	2,076±0,316
Скорость расслабления, ед. мыш. дл/сек	0,891±0,062	3,655±0,377	0,474±0,068	2,184±0,318
Индекс расслабления, сек ⁻¹	1,118	0,207	0,107	0,128
Индекс сокращения, сек ⁻¹	0,156	0,194	0,109	0,138

Достоверность различий
для первых трех пока-
зателей $p_{1-2} < 0,01$; $p_{1-3} < 0,01$; $p_{3-4} < 0,01$

Данные, характеризующие скорость перехода меченого углерода различных субстратов, используемых срезами печени, в CO_2 представлены в табл. 30. Из нее следует, что у животных, перенесших ЭБС, существенно заторможено окисление лактата, α -кетоглутарата, янтарной кислоты, а также аспартата и глутамата. Окисление глюкозы, меченой по 1-му углеродному атому, и стеариновой кислоты, напротив, увеличено.

Оценивая возможный механизм этих явлений, следует иметь в виду, что печень является одной из главных мишеней глюкокортикоидов, концентрация которых в крови во время стресса может возрастать в 4—10 раз. Известно, что, действуя на генетическом уровне, глюкокортикоиды вызывают в печеночных клетках активацию биосинтеза ферментов глюконеогенеза, трансаминирования и пентозофосфатного шунта. Активация глюконеогенеза приводит к использованию больших количеств главного интермедиата и регулятора цикла трикарбоновых кислот ЦУК для образования фосфоэнолпирувата. Значительный отток ЦУК и уменьшение ее доступности в ЦТК по логике должно привести к снижению интенсивности цитратсинтетазной реакции и тем самым к снижению скорости вовлечения ацетил-КоА в ЦТК. Это становится причиной уменьшения использования и окисления пирувата и, как следствие, лактата печеночной тканью. Окислению аспартата предшествует превращение его в ЦУК; повышенное удаление, образовавшейся таким образом ЦУК из ЦТК, приводит к тому, что окисление углеродного скелета аспартата в ЦТК замедляется, соответственно замедлен и переход ^{14}C из аспартата в CO_2 .

Аналогичным образом недостаток ЦУК приводит к замедленному переходу ^{14}C из сукцината в CO_2 , ибо декарбоксилирование углеродного скелета сукцината совершается в ЦТК после преобразования его через ряд стадий в изолимонную кислоту; преобразование это нарушено недостатком ЦУК. В полном соответствии с этими рассуждениями включение ^{14}C в CO_2 , выделяемого срезами печени, оказалось уменьшенным при ЭБС для лактата в 4 раза, для сукцината — более чем в 2 раза и для аспартата — в 2,5 раза.

Нарушение окисления α -кетоглутарата, наблюдаемое при ЭБС, по-видимому, не зависит от недостатка ЦУК, так как уменьшение образования α -кетоглутарата из изолимонной кислоты само по себе должно было бы привести к уменьшению разведения добавленной к срезам метки и ускоренному ее включению в CO_2 . Наблюдавшийся в этих экспериментах обратный результат с наибольшей долей вероятности может быть обусловлен снижением активности НАД-зависимой α -кетоглутаратдегидрогеназы, которая реализует декарбоксилирование и дегидрирование α -кетоглутарата.

Существенно, что торможение декарбоксилирования α -кетоглутарата независимо от возникающей причины увеличивает возможность переаминирования ее в глутамат, который при активации трансаминирования под влиянием глюкокортикоидов закономерно накапливается в печени. Это должно было приводить к разведению метки экзогенного ^{14}C -глутамата и вполне объясняет наблюдавшееся в наших опытах торможение перехода меченого углерода глутамата в CO_2 . В условиях целого организма такое накопление глутамата, по-видимому, может иметь иные, значительно более важные последствия. В частности, глутамат из печени может усиленно поступать в кровь, откуда он может поступать в различные органы, и в частности в мозг и сердце, где, как было только что сказано, расход глутамата резко увеличен.

Другой, хорошо известный при стрессе сдвиг метаболизма — развивающаяся под влиянием глюкокортикоидов активация пентозофосфатного шунта и апотомического окисления глюкозы — является наиболее вероятной причиной многократного увеличения поступления ^{14}C глюкозы, меченой по первому углеродному атому, в CO_2 . Существенный результат опытов состоит в том, что весь этот характерный для глюкокортикоидного эффекта комплекс метаболических сдвигов, вызванных ЭБС, в значительной мере снимается предварительным введением ГОМК.

Результаты следующего эксперимента, в котором изучалось влияние ЭБС и ГОМК на содержание и синтез гликогена, представлены в табл. 31. Из нее следует, что ЭБС приводит к падению концентрации гликогена в 2 раза при одновременном торможении ресинтеза гликогена по включению равномерномеченой ^{14}C -глюкозы и глицина. Мобилизация гликогенного резерва печени под влиянием стресса достаточно хорошо известна и является результатом действия катехоламинов, которые через фосфо-

Таблица 28. Влияние ЭБС на активность ГАМКергической системы в сердечной мышце крыс

Серия опыта	Содержание, мг %		Активность	
	Глютамат	ГАМК	ГДК, мкмоль ГАМК, час/г	ГАМК-Т, мкмоль ГДК, час/г
Контроль	92,85±4,0	1,77±0,15	3,0±0,3	15,0±1,0
ЭБС, 8 час	70±3,4 *	3,26±0,2 *	3,8±0,2 ***	35,6±2,1 *
ЭБС, 24 часа	64,8±1,6 *	3,53±0,5 **	5,75±0,3 *	31,2±1,0 *
ЭБС, 72 часа	58,0±2,4 *	3,1±0,2 *	6,25±0,4 *	36,7±2,1 *
ЭБС, 96 час	58,0±2,6 *	4,17±0,5 *	5,0±0,5 **	26,0±0,7 *

Примечание. В каждой серии использовано по 10 животных.

* $p < 0,001$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,05$.

рилизную систему активируют гликогенолиз и вызывают выход глюкозы в кровь.

Факт, что мобилизация гликогенного резерва сочетается при ЭБС с торможением ресинтеза гликогена, по-видимому, обусловлен тем, что глюкоза-6-фосфат, образующийся в результате активации первых стадий гликолиза и поступления глюкозы из крови, не используется как обычно для ресинтеза гликогена, а за счет дефосфорилирования глюкоза-6-фосфата превращается в глюкозу и выделяется в кровь. Глюкоза-6-фосфат может подвергаться также апотомическому окислению, которое, как показано выше, резко активировано при ЭБС. В итоге включение меченой глюкозы в гликоген оказывается уменьшенным в 2,5 раза. Значительное уменьшение включения меченого углерода глицина в гликоген реализуется при ЭБС, несмотря на активацию реакции глюконеогенеза, обеспечивающего превращение глицина в пируват. Вероятно, это происходит потому, что использование глюкоза-6-фосфата, образовавшегося из пирувата, ограничено рассмотренными только что факторами.

Таким образом, изменения гликогенолиза, возникающего при ЭБС (мобилизация гликогенного резерва и торможение ресинтеза гликогена), с большой долей вероятности могут быть объяснены сочетанием действий глюкокортикоидов и катехоламинов. Существенный факт, представленный в табл. 32, состоит в том, что предварительное введение ГОМК полностью снимает все изменения содержания и ресинтеза гликогена, вызванные ЭБС.

Оценивая полученные результаты, следует подчеркнуть, что рассмотренные выше изменения метаболизма, возникшие в печени под влиянием ЭБС, регуляторно обусловлены и играют существенную роль в обеспечении адекватной реакции организма на чрезвычайные раздражители среды. Роль эта определяется тем, что в результате мобилизации гликогенного резерва, активации глюконеогенеза и трансаминирования из печени в кровь поступает глюкоза, глютамат и, возможно, другие вещества, использу-

Таблица 29. Влияние ЭБС на окисление интермедиатов ЦТК и глутамата срезами сердечной мышцы (по включению ^{14}C в CO_2 , имп/мин/мг)

Субстрат	Контроль (n=9)	ЭБС (n=8)	p
1,4 ^{14}C -сукцинат	2100±1870	35 000±2886	<0,05
1,2 ^{14}C - α -кетоглутарат	15 000±1223	9700±1428	<0,05
5 ^{14}C -глутамат	4160±495	8250±1750	<0,05

емые в мозге, сердце, скелетных мышцах, т. е. в системах, которые играют самую непосредственную роль в адаптационных реакциях организма. Существенно в этом плане, что известное ранее и косвенно проявившееся в наших экспериментах увеличение образования глутамата в печени и выделение его в кровь при действии больших доз глюкокортикоидов сочетается в условиях ЭБС с увеличенным использованием глутамата и снижением его содержания в мозге и сердце, где эта аминокислота интенсивно используется либо для образования тормозных метаболитов ГАМК и ГОМК, либо для образования важнейшего субстрата окисления — янтарной кислоты.

Оценивая образование тормозных медиаторов в мозге как защитную реакцию организма, можно полагать, что увеличенный транспорт глутамата из печени в мозг составляет существенную предпосылку реализации этого охранительного механизма. Вполне аналогично увеличенный транспорт глутамата из печени в сердце может играть свою положительную роль в компенсации стрессорных нарушений метаболизма миокарда.

Определенно выявившаяся роль ГАМКергической тормозной системы головного мозга как системы естественной профилактики стрессорных повреждений логически приводит к весьма важному вопросу: является ли активация ГАМКергической тормозной системы частной особенностью использованной нами модели ЭБС или она закономерно возникает при любом стрессорном воздействии на организм.

Для решения этого вопроса были сопоставлены основные параметры, характеризующие метаболизм ГАМК-системы в полушариях головного мозга у четырех групп животных, подвергшихся различным стрессорным воздействиям.

Крысы 1-й серии переносили ЭБС, крысы 2-й серии получили инъекции формалина в кожу спины двукратно с промежутком в 24 часа в дозе 1,0 мл 2%-ного раствора; контролем к этим сериям служили животные, не подвергавшиеся никаким воздействиям. У кроликов 3-й серии перевязывали нисходящую ветвь левой коронарной артерии и таким образом создавали документированный морфологически ишемический некроз миокарда, у кроликов 4-й серии хирургическим путем создавали стеноз устья аорты, обеспечивавший уменьшение ее просвета в 3 раза и приводивший к ост-

Таблица 30. Влияние ЭБС и предварительного введения ГОМК на окисление основных интермедиатов ЦТК срезами печени (по включению ^{14}C из интермедиатов ЦТК в $^{14}\text{CO}_2$, имп/мин/1 мг)

Серия опытов	^{14}C -лактат (n=6)	^{14}C -стеарат (n=8)	^{14}C -аспартат (n=6)
1. Контроль	5400±509	1550±210	31166±1720
2. ЭБС	1225±193	6625±986	1205±133
3. ГОМК+ЭБС	3450±270	1540±259	15000±1820

Достоверность различий

p_{1-2}	<0,001	<0,05	<0,001
p_{1-3}	>0,5	>0,05	<0,001

Серия опытов	^{14}C -α-кетоглутарат (n=7)	^{14}C -сукцинат (n=6)	^{14}C -глутамат (n=7)	^{14}C -глюкоза (n=9)
1. Контроль	18400±2249	39000±4000	12800±1275	4020±165
2. ЭБС	5240±370	15800±1933	7500±935	4200±460
3. ГОМК+ЭБС	14166±400	16500±612	10800±1200	1400±87

Достоверность различий

p_{1-2}	<0,001	<0,001	<0,05	<0,05
p_{1-3}	<0,05	<0,01	<0,05	>0,5

рой перегрузке и интенсивной компенсаторной гиперфункции сердца. Контролем к этим двум сериям служили животные, которым была сделана торакотомия с последующим зашиванием грудной клетки. Животные всех серий и контрольные были взяты для исследования через 2 суток после стрессорного воздействия.

Из материала табл. 32 следует, что при всех использованных сильных стрессорных воздействиях активность ГДК в полушариях головного мозга возросла примерно вдвое, соответственно концентрация глутамата в тканях головного мозга снизилась на 30—60%. Активность фермента, разрушающего ГАМК в процессе его тормозного постсинаптического действия (ГАМК-Т), возросла при всех использованных стрессорных воздействиях в несколько большей степени — в 3—4 раза, соответственно концентрация ГАМК обнаружила некоторую тенденцию к снижению.

В целом эти факты однозначно указывают на активацию ГАМКергической системы головного мозга при различных стрессорных воздействиях. Они свидетельствуют также, что один из конечных метаболитов ГАМК-системы — ГОМК предупреждает чрезмерную активацию гипофизарно-адреналовой системы и повреждения внутренних органов при стрессе. Это дает основание полагать, что ГАМКергическая система играет роль неспецифического тормозного механизма, ограничивающего стресс-синдром и

Таблица 31. Влияние ЭБС и ГОМК на содержание и биосинтез гликогена в печени у крыс

Серия опыта	Содержание, мг %	Удельная активность, имп/мин/10 мг гликогена		Общая активность, имп/мин/количество гликогена в 1 г ткани	
		^{14}C -глюкоза	^{14}C -глицин	^{14}C -глюкоза	^{14}C -глицин
1. Контроль (n=22)	2400±185	3033±181	683±65	7272±615	1623±136
2. ЭБС (n=24)	1355±101	2250±227	766±61	2825±196	1000±101
3. ГОМК+ЭБС (n=20)	2837±273	1416±160	1500±77	4126±305	4200±318

Достоверность различий

p_{1-2}	<0,05	≥0,05	>0,05	<0,05	>0,05
p_{1-3}	>0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05

предупреждающего стрессорные повреждения при действии на организм различных стрессорных ситуаций и повреждающих факторов окружающей среды. Она представляет собой неизбежный спутник стресс-синдрома — неспецифический, как и сам стресс, тормозной механизм ограничения этого синдрома и естественной профилактики стрессорных повреждений.

Активация системы простагландинов как механизм профилактики стрессорных повреждений ¹

Центральные тормозные механизмы головного мозга, подобные ГАМК-системе, как было показано, могут играть роль в ограничении стресс-синдрома. Однако имеются основания думать, что для совершенной профилактики повреждений при выраженном стресс-синдроме центральных тормозных систем недостаточно. Это следует из факта, что большое возбуждение адренергической и гипофизарно-адреналовой систем, выражающееся увеличением действующей концентрации катехоламинов и глюкокортикоидов в крови в 7—13 раз [Разумов и др., 1974; Mandache et al., 1978], реализуется в ответ на возникновение стрессорной ситуации практически мгновенно, до того как успевает реализоваться нарастающая активация центральных тормозных систем, которые в дальнейшем ограничивают интенсивность и длительность стресса.

В оптимальной ситуации, при быстром развитии адаптации, громадная первоначальная мобилизация стресс-систем оказывается недлительной и не приводит к возникновению повреждений в органах-мишенях, где реализуется основной, необходимый для адаптации эффект катехоламинов и глюкокортикоидов. Факт такой ре-

¹ Совместно с М. Г. Пшенниковой.

Таблица 32. Активность ГАМКергической системы в полушариях головного мозга через 2 суток после четырех различных стрессорных воздействий

Серия опытов	Содержание, мг %		Активность	
	Глютамин	ГАМК	ГДК, мкмоль ГАМК в час/г	ГАМК-Т, мкмоль ГДК, в час/г
Крысы				
Контроль	104,8±2,1	14,3±0,2	13,08±0,8	13,0±0,7
ЭБС	68,1±2,0 *	10,6±0,6 **	31,6±1,2 **	35,4±1,0 **
Введение формалина	70,0±0,6 **	11,14±0,4 *	20,0±0,8 **	47,7±0,84 **
Кролики				
Контроль	62,5±2,0	15,25±1,2	9,5±0,6	9,25±0,3
Ишемический некроз миокарда	25,5±1,7 *	14,75±1,1 *	18,0±2,0 **	45,0±2,4 ***
Создание стеноза аорты	26,5±1,9 **	14,0±2,0	20,0±2,2 **	33,75±2,3 ***
Примечание. В каждой серии использовано по 10 крыс и 6 кроликов. * p<0,001; ** p<0,01; *** p<0,05.				

зистентности органов-мишеней сам по себе приводит к мысли, что в клетках наряду с рецепторным аппаратом, через который реализуется действие катехоламинов, должны существовать достаточно специализированные метаболические механизмы, играющие роль модуляторов, ограничивающих эффект гормонов и предупреждающих повреждение клеток. В настоящее время показано, что одним из механизмов такого рода является система простагландинов — низкомолекулярных веществ, образующихся из имеющейся в липидах клеточных мембран ненасыщенной жирной кислоты, а именно арахидоновой кислоты.

Один из основных механизмов действия этой модулирующей системы состоит в том, что увеличение уровня катехоламинов вызывает активацию образования и высвобождения простагландинов Е (ПГЕ), которые, в свою очередь, ограничивают действие катехоламинов. Рассмотрим основные звенья этой системы обратной связи.

Образование ПГ происходит главным образом в наружной плазматической мембране из ненасыщенных жирных кислот; непосредственным предшественником ПГ является арахидоновая кислота. Синтез ПГ осуществляется с помощью ряда ферментов. При этом в различных тканях и даже в одной и той же клетке могут образовываться ПГ нескольких форм, поскольку возможно превращение ПГ из одной формы в другую. Ниже приведена упрощенная схема синтеза ПГ. Показано, что в основе образования ПГ лежит окислительная циклизация арахидоновой кислоты с помощью циклодоксигеназы, или ПГ-синтетазы, затем образуется ряд промежуточных продуктов — биологически активных эндоперекисей, которые, в свою очередь, под влиянием соответствующих ферментов перехо-

дят в основные формы ПГ [Van Dorp, 1976; Bunge, 1977; Westfall, 1977; Гандель, Ажгихин, 1978].

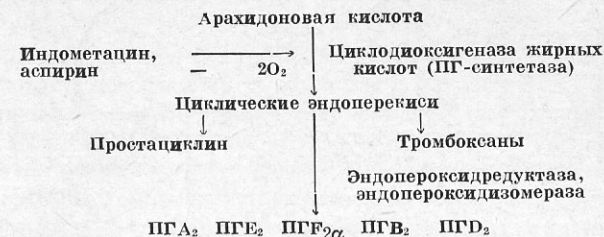


Схема синтеза простагландинов (ПГ) из арахидоновой кислоты

Для понимания механизма образования ПГ существенно, что процесс синтеза возможен лишь при наличии достаточного количества свободных предшественников. Поскольку арахидоновая кислота в свободном состоянии в клетке почти не присутствует, а при высвобождении сразу включается либо в ПГ, либо обратно в липиды, то необходимым условием осуществления синтеза ПГ является предварительное расщепление липидов, содержащих это соединение. В связи с этим понятно, что нарушение активности клеточных фосфолипаз, высвобождающих арахидоновую кислоту из фосфолипидов, и триглицеридлипаз, высвобождающих жирные кислоты из нейтральных жиров, приводит к угнетению синтеза ПГ. Активность этих ферментов находится в большой зависимости от уровня Ca^{2+} в клетке, и поэтому интенсивность синтеза ПГ также зависит от транспорта данного катиона [Franson et al., 1974].

Помимо наличия свободных предшественников, для успешного синтеза ПГ необходима также определенная активность ПГ-синтетазы и других ферментов, ответственных за синтез ПГ. Существует ряд факторов, вызывающих угнетение или стимуляцию активности ПГ-синтетазы. Специфическими ингибиторами синтеза ПГ является также ряд фармакологических соединений; из них наиболее эффективны ингибиторы циклодоксигеназы — индометацин и аспирин [Smith, Lands, 1971; Vane, 1971; Bunge, 1977].

В опытах in vitro было установлено, что существенное стимулирующее влияние на синтез ПГ оказывают рассматриваемые в дальнейшем антиоксиданты, такие, как аскорбиновая кислота, α-токоферол и другие, которые в малых дозах активируют ПГ-синтетазу, а в больших, напротив, угнетают ее [Takeguchi, Sin, 1972; Vanderhock, Lands, 1973]. Существенное влияние оказывает на синтез ПГ также глутатион-SH, который является кофактором в реакции превращения промежуточных эндоперекисей в ПГ [Samuelsson, 1967; Yoshimoto et al., 1970].

На рис. 43 представлена схема, которая приближенно отражает процесс образования ПГ в клетке и характеризует предполагаемые механизмы активации его под влиянием катехоламинов. Как видно на схеме, при действии катехоламинов на клетку могут реализоваться четыре предположительных механизма активации синтеза

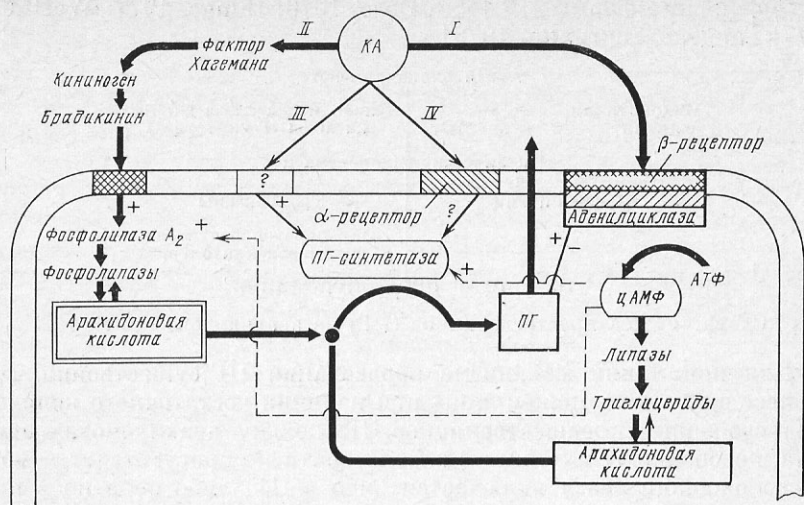


Рис. 43. Схема активации синтеза простагландинов (ПГ) катехоламинами (КА)

Знаком «+» обозначено активирующее влияние, знаком «—» — угнетающее. Остальные объяснения в тексте

ПГ. Первые два механизма наиболее исследованы, представляют наиболее вероятными и связаны с активацией высвобождения арахидоновой кислоты из клеточных депо — из триацилглицеридов клетки и фосфолипидов мембран. Два других механизма изучены очень мало и в значительной мере предположительны.

I механизм активации синтеза ПГ связан с воздействием катехоламинов на β-адренорецепторы, активацией образования цАМФ и стимуляцией неспецифических липаз, вызывающих высвобождение жирных кислот из триацилглицеридов. При этом высвобождаются различные жирные кислоты, а не только арахидоновая кислота. Этот процесс сопровождается включением арахидоновой кислоты в ПГ и выходом жирных кислот из клетки. Данный путь активации не является специфическим для образования ПГ, так как под влиянием увеличения концентрации цАМФ активируются и многие другие реакции в клетке [Butcher et al., 1965; Needleman, 1976; Hsueh et al., 1977].

II путь представляется наиболее специфическим, так как он реализуется через активацию специфических фосфолипаз (например, фосфолипазы A₂), которые обеспечивают быстрое высвобождение из фосфолипидов мембраны именно арахидоновой кислоты.

Предполагается, что активация фосфолипаз может осуществляться и при I пути активации синтеза ПГ — за счет действия цАМФ на фосфолипазы, но основная активация этого процесса идет, по-видимому, главным образом с помощью кининовой системы. Существо данного процесса состоит в том, что увеличение содержания катехоламинов приводит к активации калликреин-ки-

ниновой системы и образованию брадикинина. Брадикинин, в свою очередь, оказывает специфическое действие на мембрану, при котором происходят активация фосфолипазы A₂, высвобождение арахидоновой кислоты и включение ее в ПГ. Эта реакция осуществляется в мембране и является весьма эффективной по использованию арахидоновой кислоты [Hsueh et al., 1977].

В отличие от приведенных основных путей активации синтеза ПГ катехоламинами два других пути являются в значительной мере гипотетическими и, если они действительно существуют, играют скорее вспомогательную роль. Так, III путь предполагает прямое участие молекулы катехоламинов в активации ПГ-синтазы в качестве кофактора фермента [Limas, Cohn, 1973; Limas, 1974]. Вероятно, это действие катехоламинов будет активировать образование ПГ лишь при реализации основного их действия — активации высвобождения арахидоновой кислоты. Столь же гипотетическим представляется IV путь, который предполагает осуществление активирующего действия катехоламинов на синтез ПГ через α-адренорецепторы. Данное предположение вытекает из работ, в которых стимулирующее выход ПГ действие катехоламинов в некоторых органах угнеталось блокаторами α-адренорецепторов и не изменялось при блокаде β-адренорецепторов [Westfall, 1977].

Несмотря на гипотетический характер некоторых звеньев рассмотренной схемы, бесспорным является положение, что синтез и выделение ПГ действительно активируются под влиянием катехоламинов.

В пользу этого положения свидетельствуют по меньшей мере три группы данных: 1) под влиянием катехоламинов увеличивается высвобождение ПГ в кровь из различных тканей; 2) увеличенный под влиянием катехоламинов выход ПГ блокируется ингибиторами действия катехоламинов; 3) увеличение под влиянием катехоламинов выхода ПГ блокируется ингибиторами синтеза ПГ. Факты такого рода были получены на различных органах. Так, на изолированном перфузируемом сердце кролика с сохраненной иннервацией было показано, что стимуляция симпатических нервов вызывает интенсивный выход в перфузат ПГ. Блокада адренорецепторов сердца пропранололом и фентоламином предотвращала выделение ПГ под влиянием симпатической стимуляции [Wennmalm, 1976]. Далее, используя ¹⁴C-арахидоновую кислоту, Веннмалм [Wennmalm, 1978] установил, что выделение под влиянием симпатической стимуляции из сердца ПГ является следствием активации их синтеза из арахидоновой кислоты: стимуляция вызывала рост образования меченных ¹⁴C ПГ. Р. Г. Борояном [1977] на сердце собаки in situ показано, что введение адреналина и норадреналина резко повышало содержание ПГ в венозной крови, оттекающей от сердца. При этом блокатор синтеза ПГ — индометацин полностью угнетал как спонтанное высвобождение ПГ в миокарде, так и высвобождение этих соединений в ответ на введение катехоламинов.

Гринберг [Greenberg, 1978] в исследованиях на изолированной портальной вене показал, что электрическая стимуляция сосуда сопровождалась высвобождением ПГЕ₂; предварительное введение индометацина снимало эффект стимуляции. Симпатическая денервация сосуда предотвращала образование ПГ при электростимуляции. В экспериментах на изолированном сердце крысы Стэм и Хюльсман [Stam, Hulsman, 1977] обнаружили, что истощение норадреналина в миокарде предварительной резерпинизацией животных уменьшало выход ПГ в перфузат.

Сходные данные, свидетельствующие об активации синтеза и о высвобождении ПГ при стимуляции симпатической регуляции и в ответ на введение экзогенного норадреналина, были получены также и на других органах [Brody, Kadowitz, 1974; Hamamdiz Malik, 1977; Starke et al., 1977; и др.].

Эти факты, однозначно свидетельствующие об активации системы ПГ под влиянием катехоламинов, позволяют перейти к рассмотрению вопроса о том, какое влияние ПГ оказывают, в свою очередь, на эффекты катехоламинов.

Система ПГ модулирует действие катехоламинов. Это действие реализуется по типу обратной связи двумя основными путями: 1) образовавшиеся под влиянием катехоламинов ПГ влияют на высвобождение норадреналина из симпатических терминалей и тем самым уменьшают или увеличивают уровень медиатора в зоне воздействия на эффекторные клетки; 2) образовавшиеся под влиянием катехоламинов ПГ ограничивают или усиливают непосредственное действие катехоламинов на эффекторные клетки.

Результат модулирующего действия ПГ на эффекты катехоламинов определяется динамическим соотношением форм ПГ и знаком их действия, а также характером эффекторных клеток. Схема на рис. 44 приблизительно отражает реализацию указанных путей (I и II) модулирующего действия ПГ на эффект катехоламинов. Рассмотрим эти пути.

Большинство имеющихся к настоящему времени данных свидетельствуют, что при активации симпатической регуляции в целом ряде органов высвобождаются ПГ группы Е. Они вызывают ограничение действия этой регуляции за счет угнетения выхода медиатора из симпатических нервных окончаний. Это угнетение осуществляется за счет действия ПГЕ на Са-зависимый механизм секреции норадреналина в мембране окончания; при этом выход норадреналина уменьшается, а обратный нейрональный захват не меняется. В результате количество норадреналина в зоне действия уменьшается и соответственно ограничивается действие медиатора на эффекторные клетки, а в целом эффект возбуждения симпатической регуляции оказывается уменьшенным [Brody, Kadowitz, 1974; Hedqvist, 1977; Wennmalm, 1976, 1978; Westfall, 1977].

Так, Веннмалм [Wennmalm, 1976] на изолированном сердце кролика с сохраненной иннервацией количественно показал, что экзогенный ПГЕ угнетает высвобождение норадреналина из симпа-

тических терминалей в миокарде, происходящее в ответ на стимуляцию симпатических постганглионарных волокон. Соответственно уменьшается ино- и хронотропный эффекты этой стимуляции. В той же работе установлено, что подобное действие присуще и эндогенным ПГ; под влиянием симпатической стимуляции образование и выход ПГ из сердца в перфузат возрастали примерно в 3 раза, а подавление синтеза ПГ индометацином снимало этот эффект и увеличивало выход норадреналина в ответ на стимуляцию примерно в 2 раза.

Сходные данные получили Старк и сотрудники [Starke et al., 1977] на изолированной легочной артерии и сердце кролика. Используя предварительную инкубацию артерии с ³H-НА, они показали, что ПГЕ значительно снижал высвобождение ³H-НА в ответ на стимуляцию трансмуральных нервных элементов. Было показано также, что ПГЕ уменьшал выход эндогенного норадреналина в сердце в ответ на стимуляцию симпатических нервов. Такого же рода факты были получены в опытах на изолированной перфузируемой поджелудочной железе крысы с сохраненной иннервацией [Hamadzick Malik, 1977], на изолированном семейноносшем протоке морской свинки [Stjarne, 1978], а также на селезенке кошки [Hedqvist, Brundin, 1969].

Таким образом, большинство исследований однозначно свидетельствуют, что возбуждение адренергической регуляции вызывает во многих органах различных животных высвобождение ПГ группы Е, которые, в свою очередь, ограничивают эффект этой стимуляции путем угнетения освобождения норадреналина. Эта ситуация показана на схеме (см. рис. 44). В некоторых исследованиях было обнаружено, что данная ситуация может осложняться образованием ПГ группы F, оказывающих противоположное действие, т. е. увеличивающих выход норадреналина из терминалей и соответственно эффект норадреналина на иннервируемый орган [Brody, Kadowitz, 1974; Hedqvist, 1977; Terragno et al., 1976; и др.].

Как показано на рис. 44, помимо влияния на механизм высвобождения симпатического медиатора, ПГ могут воздействовать также на реализацию эффекта катехоламинов в органах и тканях. Большинство работ в этом направлении свидетельствуют, что

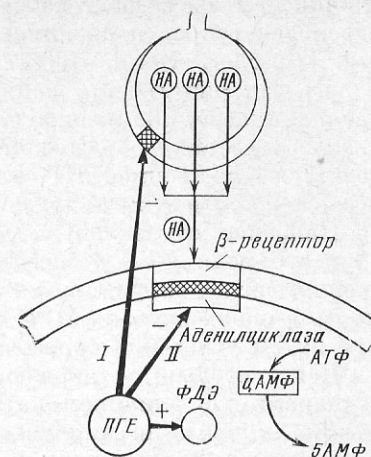


Рис. 44. Влияние простагландинов (ПГ) на высвобождение норадреналина (НА) из первого окончания (I) и на эффект катехоламинов в эффекторной клетке (II)

Объяснение в тексте

влияние ПГ на эффект катехоламинов осуществляется на уровне адренорецепторов и аденилциклазной системы эффекторных клеток [Butcher, Baird, 1968; Jacquemin, 1976; Westfall, 1977; и др.]. На рисунке это влияние обозначено стрелкой от ПГЕ к аденилциклазе; оно реализуется в клетке по типу обратной связи в виде угнетения образования цАМФ. Знак этого влияния определяется как формой ПГ, так и характером ткани. Результаты исследований в этом направлении весьма противоречивы.

Наиболее изученным к настоящему времени представляется вопрос о роли ПГЕ в модулировании эффекта катехоламинов и симпатической регуляции на жировую ткань и желудок. По-видимому, в обоих случаях ПГЕ ограничивают адренергическое влияние путем угнетения образования цАМФ.

Действительно установлено, что в жировой ткани ПГ, образующиеся под влиянием катехоламинов в процессе цАМФ-зависимого липолиза, ограничивают липолитическое действие катехоламинов и уменьшают выход в кровь свободных жирных кислот. Это ограничение реализуется по принципу отрицательной обратной связи путем угнетения взаимодействия катехоламинов и аденилциклазного комплекса клеточной мембраны [Steinberg et al., 1964; Butcher, Baird, 1968; Jacquemin, 1976] и, возможно, путем активации фосфодиэстеразы цАМФ [Orloff et al., 1965]. На рис. 45 представлена схема данного механизма.

Имеющиеся к настоящему времени данные позволяют полагать, что таким же путем ПГЕ ограничивают действие возбуждения адренергической регуляции на желудок [Butcher, Baird, 1968; Cohen, 1975; Kawarada et al., 1975; Robert, 1975; Ruoff, 1977; Segawa et al., 1977].

Вместе с тем, как свидетельствуют данные многих авторов, в большинстве тканей ПГ вызывают активацию аденилциклазного комплекса и увеличение синтеза цАМФ, при этом наибольшее действие оказывают ПГЕ и меньшее — другие формы ПГ, ПГГ чаще вообще не влияют на аденилциклазу, а, напротив, стимулируют синтез цГМФ [Ажгихин, 1978; Perkins, 1975; Jacquemin, 1976; Westfall, 1977; и др.].

Некоторые работы свидетельствуют о сходстве и аддитивности действия ПГЕ и катехоламинов. В работе Клейна и Леви [Klein, Levey, 1971] было установлено, что ПГЕ активируют аденилциклазу в гомогенате миокарда морской свинки. В исследованиях на крысах было показано, что введение интактным животным ПГЕ₂ вызывает увеличение в миокарде содержания цАМФ, а введение ингибитора синтеза ПГ — индометацина снижает подъем содержания цАМФ, обусловленный активацией адренергической регуляции сердца, которая была вызвана сужением аорты [Limas, Fagan, 1974]. На срезах коры мозга крысы было показано, что ПГЕ₂ усиливает активирующее действие норадреналина на синтез цАМФ в нейронах, при этом данная активация осуществлялась путем непосредственного действия ПГЕ₂ на процесс синтеза цАМФ, так как в специальных опытах было по-

казано, что ПГЕ₂ увеличивает включение меченого аденила в цАМФ. ПГ группы F в этом случае не оказывали никакого действия [Berti, Folco, 1975]. Сходные данные получены на костной ткани [Jiu-Huey-Ju, Wells, 1976].

В целом изложенное показывает, что усиление адренергического влияния на различные органы и увеличение высвобождения в них норадреналина приводит к активации синтеза и выделения ПГ группы E, которые по типу обратной связи могут ограничивать действие катехоламинов. Это ограничение может реализоваться за счет угнетения высвобождения норадреналина из симпатических терминалей, как это показано для сердца, семенного канатика, поджелудочной железы, селезенки, сосудов многих органов, а также за счет угнетения процесса взаимодействия катехоламинов с адренорецепторами эффекторной клетки, как это установлено для жировой ткани и желудка. Этот механизм, как показано ниже, действительно, играет важную роль в предупреждении стрессорных повреждений внутренних органов.

Другой, не менее важный механизм, за счет которого ПГ играет роль в предотвращении стрессорных повреждений или болезней, потенцируемых стрессом, связан с тем, что эти соединения обладают прямым натрий-уретическим и вазодилататорным действиями, а в итоге вызывают выраженный антиспастический и гипотензивный эффект. Прямым натрий-уретическим и вазодилататорным действием, как установлено, обладают ПГЕ₁, ПГЕ₂ и ПГА [Lee, 1969]. Наиболее активны в этом отношении ПГА; синтезируемые в мозговом слое почек, ПГА, по-видимому, являются единственными циркулирующими в крови ПГ, так как ПГЕ разрушаются в легких [Hamberg, Samuelsson, 1966].

На основе этих данных можно рассмотреть факты, непосредственно характеризующие действие ПГ как фактора, предупреждающего стрессорные повреждения или провоцируемые стрессом заболевания.

Наиболее четко профилактический эффект ПГЕ проявляется в их способности предупреждать развитие язвенных поражений слизистой желудка при различных стрессорных воздействиях. Так, в работе Каварада и сотрудников [Kawarada et al., 1975] крысы подвергали иммобилизационному 2-часовому стрессу. Это воздействие приводило к образованию язв в желудке в 90% случаев. Предварительное введение ПГЕ₁ в дозах от 1 — до 5 мг/кг предотвращало образование язв, причем эффект зависел от дозы ПГ: при дозе 1 мг/кг язвы образовывались в 65% случаев, при дозе 2 мг/кг — в 43%, при дозе 4 мг/кг язвы отсутствовали. Как было показано выше (см. гл. V), причиной язвенных повреждений желудка при стрессе является следующая цепь событий: стресс → вазоконстрикция в желудке → очаговая ишемия слизистой оболочки → нарушение резистентности к переваривающему действию желудочного сока. В соответствии с этим защитная роль ПГЕ₁, по мнению авторов, состоит в снятии основного звена цепи — вазоконстрикции.

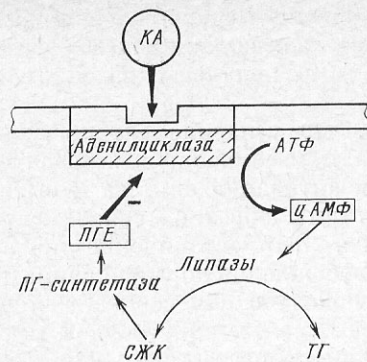


Рис. 45. Схема ограничения липолитического действия катехоламинов простагландинами [по Jacques, 1976]

Поскольку, по данным Сегавы и соавторов [Segawa et al., 1977], ПГ не влияют на оборот норадреналина в желудке, то можно предположить, что их действие на адренергическую регуляцию желудка осуществляется не по пути ограничения высвобождения норадреналина, а скорее по пути влияния на аденилциклазный комплекс мембран клеток желудка. Действительно, в работе Батчера и Байрда [Butcher, Baird, 1968] показано, что ПГ снижают содержание цАМФ в желудке, которое, как показано в исследовании Руоффа [Ruoff, 1977], в значительной

двукратное снижение содержания арахидоновой кислоты в фосфолипидах сердца. Оказалось, что при действии изопротеренола у контрольных животных, не получавших витамин Е и содержащихся на стандартной диете, смертность составляла 50%; у животных, получавших витамин Е, смертность составляла лишь 25%; животные, получавшие в составе диеты рыбий жир, под влиянием изопротеренола погибали в 100% случаев.

Эти данные позволяют полагать, что защитное действие витамина Е было связано с тем, что, создавая в миокарде увеличенный резерв непосредственного предшественника ПГ, он способствовал активации синтеза ПГЕ₁, который, как было показано выше, обладает действием, ограничивающим влияние катехоламинов. Усугубляющее летальный эффект изопротеренола влияние рыбьего жира, было обусловлено, по-видимому, тем, что это соединение вызывало снижение содержания арахидоновой кислоты в фосфолипидах миокарда и тем самым ингибировало синтез ПГЕ и соответственно его противокатехоламиновое защитное действие. Таким образом, ПГ могут играть существенную роль в предупреждении адренергических и, в частности, стрессовых повреждений внутренних органов.

В весьма яркой форме проявляются гипотензивное и профилактическое действия ПГЕ при гипертонии, например при наследственной гипертонии животных, развитие которой на удалось задержать посредством адаптации к гипоксии (см. гл. II). Так, например, Коеп с соавторами [Cohen et al., 1973] показали, что длительное введение крысам с выраженной наследственной гипертонией предшественника ПГ — арахидоновой кислоты приводит к достаточно стойкому гипотензивному эффекту. Действие это может быть предотвращено введением индометацина, ингибирующего образование ПГ из арахидоновой кислоты, и, следовательно, оно зависит от активации синтеза ПГЕ и ПГА, обладающих вазодилляторным и антиадренергическим действием.

Аналогичные результаты были получены Сомовой [Somova, 1977], которая показала, что диета, обогащенная другим предшественником ПГ — линоленовой кислотой, предотвращает развитие солевой гипертонии у крыс и вызывает активацию синтеза ПГ при одновременном снижении активности ренина и концентрации катехоламинов в плазме крови.

В полном соответствии с этими экспериментальными данными был отмечен непосредственный гипотензивный и натрийуретический эффект ПГЕ и ПГА при гипертонической болезни у людей [Lee, 1969]. Позже Фергроссен и Тен Хоор [Vergrossen, Ten Hoer, 1975] сообщили, что диета, обогащенная линоленовой кислотой, приводит к снижению артериального давления у больных с транзиторной гипертонией.

Таким образом, несомненно, что индуцированное алиментарно увеличение биосинтеза ПГ может стать одним из факторов, препятствующих развитию гипертонии.

мере возрастает при введении катехоламинов.

Таким образом, защитное действие ПГ против образования стрессорных язв, по-видимому, определяется как непосредственным вазодилляторным действием этих соединений, так и их действием как факторов, ограничивающих влияние катехоламинов. Значительный интерес в этом плане представляет ряд исследований, в которых показано, что угнетение синтеза ПГ в желудке, вызванное введением индометацина или аспирина, закономерно вызывает образование язв [Cohen, 1975; Robert, 1975; Segawa et al., 1977]. В частности, Сегавы и соавторы [1977] установили, что у крыс введение индометацина, вызывавшее снижение синтеза ПГ на 86%, приводило к образованию язв в желудке в 90% случаев. Поскольку ингибиторы синтеза ПГ могут вызывать образование язв в желудке и без стресса, то можно предполагать, что в условиях стресса защитная функция ПГ определяется не только действием ограничивающим вазоконстрикторный эффект катехоламинов, но и каким-то специфическим влиянием, возможно, связанным со стабилизацией клеточных мембран.

Возможная роль ПГ в предупреждении повреждений сердца при стрессе изучена меньше и выявляется труднее, ибо ПГ, как было показано, могут при определенных условиях сами активировать аденилциклазу и усугублять адренергический эффект.

Наибольший интерес, на наш взгляд, представляют результаты исследований Гудбярнасона и сотрудников [Gudbjarnasor et al., 1978]. В этой работе сопоставляли влияние длительного введения витамина Е и рыбьего жира (в диете) на смертность крыс от изопротеренола, вводимого дважды по 20—40 мг/кг с интервалом 24 часа. Витамин Е вызывал значительное увеличение содержания предшественника ПГ — арахидоновой кислоты в фосфолипидах сердца, а рыбий жир, напротив, вызывал более чем

Существенно, что стресс-синдром на основе рассмотренных выше механизмов также может активировать синтез ПГЕ и ПГА. Следовательно, многократное повторение стрессорных ситуаций с постепенной адаптацией к ним может с большой долей вероятности привести к стационарной активации синтеза ПГ, которая окажется в этом случае одним из звеньев этой адаптации — одним из факторов адаптации к стрессорным ситуациям.

Антиоксидантные факторы организма как система естественной профилактики стрессорных и гипоксических повреждений

Активация ГАМК-системы головного мозга и системы простагландинов в органах-мишенях, а также других тормозных и модуляторных систем центрального и периферического действия несомненно ограничивает стресс-синдром и может играть роль в предупреждении стрессорных повреждений. Однако представленные выше экспериментальные данные однозначно свидетельствуют, что при достаточно тяжелом стрессорном воздействии, несмотря на функционирование систем естественной профилактики, реализуется значительная и длительная активация ПОЛ, проявляющаяся накоплением гидроперекисей жирных кислот, которые повреждают клеточные мембраны.

Факты свидетельствуют, что именно через активацию ПОЛ реализуется роль стресс-синдрома в этиологии заболеваний кровообращения и опухолей. Таким образом, намечается представление, что цепь событий стресс → активация ПОЛ → повреждение составляет важное общее звено в патогенезе основных заболеваний, ограничивающих длительность жизни человека.

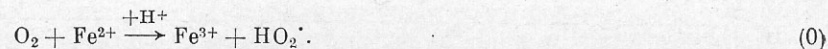
До самого последнего времени роль активации ПОЛ в патологии эффективно изучалась на примерах, в которых этот процесс активировался гипербарической оксигенацией, ионизирующим излучением и авитаминозом Е. При всей важности этих факторов они все, вместе взятые, встречаются неизмеримо реже, чем стрессорная активация ПОЛ, которая, по-видимому, многократно повторяется на протяжении каждой индивидуальной жизни. Очевидно далее, что не все стрессорные ситуации, вызывающие активацию ПОЛ, приводят к болезням. Это само по себе указывает на существование в организме механизмов, ограничивающих длительность и интенсивность активации ПОЛ и предупреждающих стрессорные повреждения на уровне мембран. Такого рода антиоксидантные системы, регулирующие ПОЛ, действительно существуют, и для оценки их роли в предупреждении стрессорных повреждений и использовании метаболитов (антиоксиданты) с целью активной профилактики таких повреждений, необходимо кратко остановиться на самом существе процесса ПОЛ.

Теория цепных свободнорадикальных реакций перекисного окисления липидов возникла на основании исследований

А. Н. Баха [1897], Н. Н. Семенова [1934], Н. М. Эмануэля и соавторов [1965]. Роль этого процесса в норме и патологии явилась предметом многосторонних исследований Б. Н. Тарусова [1957], Ю. А. Владимирова, А. И. Арчакова [1972], В. В. Спиричева [1974], Б. Б. Бурлаковой и сотрудников [1975], Ю. П. Козлова [1975], В. Е. Кагана и сотрудников [1976] и др. Известно, что свободнорадикальное окисление составляет необходимое звено таких жизненно важных процессов, как перенос электронов многими флавиновыми ферментами, окислительное фосфорилирование в митохондриях, проведение нервного импульса и клеточное деление. Перекисное окисление липидов постоянно протекает в клеточных мембранах, меняет их липидный состав, а тем самым активность липидзависимых мембраносвязанных ферментов, к которым, по существу, относятся все основные ферментные системы организма. Таким образом, ПОЛ является нормальным процессом метаболизма, который играет роль необходимого звена в жизнедеятельности нормального организма и его адаптационных реакциях. Чрезмерная активация этого процесса и превращение его в звено патогенеза важнейших болезней представляет собой явление того же масштаба и значения, что и аналогичное «превращение» стресс-синдрома из звена адаптации в звено патогенеза.

Фактором, предопределяющим такое превращение или, напротив, предотвращающим его, является соотношение прооксидантных и антиоксидантных систем, которое В. В. Спиричев [1974] удачно определил как «антиоксидантный статус организма».

Интересующие нас в этом изложении антиоксидантные системы, ограничивающие ПОЛ и предупреждающие тем самым повреждение мембран при стрессе, реализуют свой эффект в совершенно определенных звеньях цепи ПОЛ. Началом процесса ПОЛ является образование активных форм кислорода путем одноэлектронного восстановления кислорода двухвалентным железом, которое имеется в биомембранах как в свободной форме, так и в составе простетических групп некоторых ферментов:



Радикал HO_2^{\cdot} и образующиеся из него другие активные формы кислорода являются инициаторами свободнорадикального окисления липидов. Обозначив ненасыщенный жирнокислотный остаток в молекуле липида как RH , можно записать следующую реакцию в системе ПОЛ, где образуется жирнокислотный радикал:

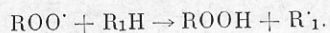


Обе рассмотренные реакции обозначаются как реакции иницирования цепи. В наших условиях, при стрессе и избытке катехоламинов, вероятными факторами, активизирующими инициацию, являются, как указывалось, продукт окисления катехоламинов

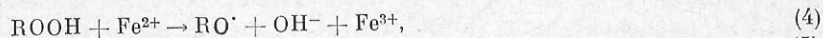
(адренохром) и избыток кислорода. Образовавшийся при инициации радикал R^{\cdot} взаимодействует с молекулярным кислородом, в итоге образуется перекисный радикал ROO^{\cdot} :



Перекисный радикал реагирует с новыми жирнокислотными остатками, в результате чего образуется молекула гидроперекиси и вновь появляется жирнокислотный радикал:



Реакции (2) и (3) обеспечивают накопление гидроперекисей и сохранение неизменного количества образовавшихся в результате инициации радикалов, поэтому они обозначены как реакции продолжения цепи ПОЛ. В дальнейшем реализуется разветвление цепи ПОЛ, в результате которого количество свободных радикалов может лавинообразно нарастать за счет реакции (4) и (5).



Однако в естественных условиях обычно не происходит неограниченного накопления свободных радикалов и гидроперекисей, которые неминуемо привели бы к быстрому разрушению структур. Интенсивность цепной реакции своевременно ограничивается, во-первых, за счет реагирования радикалов между собой (реакции 6 и 7) и, во-вторых, за счет их взаимодействия с естественными ингибиторами ПОЛ, обозначаемыми в дальнейшем как InH (реакция 8):



Образующийся в последней реакции сам радикал ингибитора ПОЛ In^{\cdot} обычно имеет невысокую активность и обладает способностью вступать в важные для ограничения ПОЛ реакции (9) и (10):



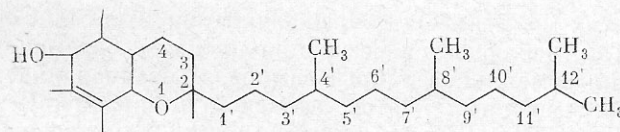
Эти реакции обеспечивают связывание дополнительного количества перекисных радикалов ROO^{\cdot} и нейтрализацию радикалов самого ингибитора. Указанные реакции весьма важны потому, что радикалы естественных антиоксидантов, например α -токоферола, сами обладают способностью реагировать с ненасыщенными жирнокислотными остатками липидов и образовывать свободные радикалы по реакции (11):



Таким образом, эффективность действия ингибиторов свободнорадикального окисления пропорциональна их способности реаги-

ровать с радикалами в реакции (8) и обратно пропорциональна способности их собственных радикалов иницировать ПОЛ, взаимодействуя с жирнокислотными остатками по реакции (11).

Рассматривая в общем виде антиоксидантные системы, следует иметь в виду, что организм располагает, во-первых, ферментными системами, ингибирующими ПОЛ главным образом на этапе инициации, и, во-вторых, набором естественных антиоксидантов, обрывающих ПОЛ на этапах продолжения и разветвления цепи. Ферментными системами ингибирования ПОЛ являются супероксиддисмутаза, инактивирующая радикал HO_2^{\cdot} и оставляющая таким образом показанную выше реакцию (1) [McCord, Fridovich, 1969], и селеносодержащий фермент глутатионпероксидаза, субстратами действия которой являются перекись водорода и гидроперекиси липидов, а также каталаза [Christophersen, 1968; Littel, O'Brain, 1968]. Естественные антиоксиданты представлены прежде всего веществами группы витамина Е, а также стероидными гормонами, серосодержащими аминокислотами, аскорбиновой кислотой, витаминами группы А, К и Р, убихиноном и другими соединениями. Значение антиоксидантных систем, роль их непрерывного функционирования в ограничении ПОЛ и предупреждении разрушения мембран могут быть достаточно аргументированы на примере авитаминоза Е. К группе витамина Е, как известно, относятся метильные производные токола и токотриенола, обладающие биологической активностью токоферола. Название «токоферолы» относится только к метилтоколам и, следовательно, не идентично более широкому понятию «витамин Е».



α -форма является самой распространенной формой токоферолов, синтезируемой в природе растительными организмами в наибольшем количестве. В организме животных также встречается почти исключительно α -форма токоферолов, однако животные токоферолы не синтезируют, а получают их с пищей [Morton, 1971]. Существует мнение, что высокое содержание α -токоферола в организме животных связано с его более быстрым всасыванием в кишечнике и лучшим накоплением в тканях [Bieri et al., 1972; Peake et al., 1972].

Известно, что в клетках различных тканей токоферолы локализованы главным образом в митохондриях и микросомах, в эритроцитах же — полностью в наружной мембране [Chow, 1975]. В плане нашего изложения существенно, что при недостатке витамина Е закономерно активируется ПОЛ. При этом наряду с описанным выше процессом окисления липидов молекулярным кислородом активируется ферментативное НАДФ-зависимое окис-

ление липидов митохондрий и микросом при одновременном торможении микросомального гидроксилирования и демитилирования. Это говорит о повреждении соответствующих мембранносвязанных ферментных систем [Carpenter, Howard, 1974; Diplock, 1974]. Одновременно при авитаминозе Е показано увеличенное образование липидных перекисей в гомогенатах большинства тканей [Bieri, Anderson, 1960; Corwin, 1962; Machlin, 1962], а также в условиях *in vivo* [Carpenter et al., 1959; Kitabchi et al., 1968; Glavines et al., 1971].

Следствием активации ПОЛ является нарушение структурной целостности и функциональной активности липидов, входящих в биологические мембраны. Так, отмечается утрата способности СПР мышечной ткани крыс, лишенных витамина Е, к энергезависимой аккумуляции ионов Ca^{2+} , что коррелирует с накоплением гидроперекисей липидов в мембранах СПР скелетных мышц [Архипенко и др., 1976]. Развитие мышечной дистрофии и некрозов печени при авитаминозе Е сопровождается резким увеличением активности в плазме крови соответствующих органоспецифических ферментов вследствие их выхода из поврежденной ткани. В случае мышечной дистрофии у крыс, кроликов, морских свинок и других животных повышается активность в плазме крови таких ферментов, как АсТ, АлТ, ЛДГ, КФК, пК [Whanger, 1971; Chow, 1976], причем это повышение наблюдается уже в начальной стадии недостаточности витамина Е, когда еще нет гистологических изменений в мышечной ткани [Eschraghi et al., 1974]. Причиной такой ферментемии являются повреждение мембран и увеличение их проницаемости для внутриклеточных белков-ферментов.

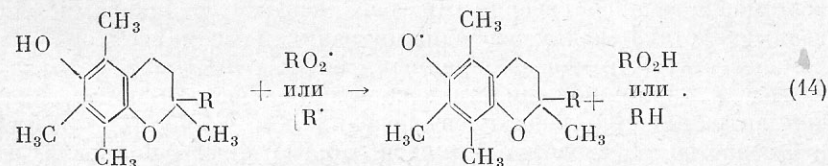
Результаты этих мембранных повреждений при авитаминозе Е многообразны. Так, наблюдается резорбция плодов у беременных крыс, дегенерация семенников у крыс-самцов, мышечная дистрофия с некрозами мышечных клеток, атаксией и параличом, энцефаломалиция у цыплят, экссудативный диатез с кровоизлияниями и макроцитарная анемия у обезьян и человека, повышение чувствительности эритроцитов к перекисному гемолизу *in vitro*, накопление в жировой ткани и скелетных мышцах липоидного пигмента липофусцина, образующегося при взаимодействии продуктов ПОЛ с некоторыми азотистыми соединениями. Липофусцин закономерно накапливается в процессе старения и нередко оценивается как пигмент старения или изнашивания. В совокупности эти данные означают, что непрерывное поступление α -токоферола и его расхождение в биомембранах (т. е. непрерывное функционирование данной антиоксидантной системы, так же как и ферментных антиоксидантных систем) составляют совершенно необходимую предпосылку нормальной жизнедеятельности организма, предотвращает его заболевание, преждевременное старение и смерть. Можно ожидать, что стрессорные ситуации, вызывающие многократное увеличение концентрации природных активаторов ПОЛ — прооксидантов, катехоламинов,

предъявляют заведомо повышенные требования к антиоксидантным системам. В тяжелых стрессорных ситуациях эти требования оказываются чрезмерными и вследствие недостаточной мощности антиоксидантных систем возникает описанная выше активация ПОЛ во внутренних органах, которая приводит к явлениям ферментемии и тканевым повреждениям, в некотором отношении сходным с наблюдаемыми при авитаминозе Е.

Главный итог этих рассуждений, очевидно, состоит в том, что α -токоферол, его синтетические аналоги типа инола и химические факторы, стимулирующие другие антиоксидантные системы организма, могут быть с достаточным основанием использованы для профилактики стрессорных повреждений. Для проведения таких исследований и оценки их результатов существенное значение имеют данные о механизме антиоксидантного действия α -токоферола и его синтетического аналога, использованного нами, — инола. Как антиоксидант фенольного типа, α -токоферол практически не взаимодействует с перекисями липидов, но эффективно реагирует со свободными радикалами, ведущими цепи окисления [Эмануэль и др., 1965]. Запишем эти реакции в общем виде и напомним, что InH — молекула ингибитора, RO_2^{\cdot} — перекисный радикал, R^{\cdot} — радикал ненасыщенной жирной кислоты, ROOH — гидроперекись, In^{\cdot} — радикал ингибитора.

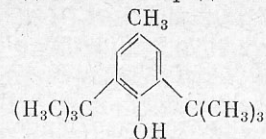


По-видимому, такого же типа реакция отрыва атома водорода от антиоксиданта происходит и в случае действия α -токоферола [Knapp, Tappel, 1961; Tappel, Cruger, 1970]:



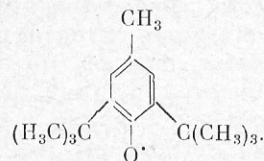
Очевидно, сама эта реакция еще не приводит к исчезновению свободной валентности в системе. В дальнейшем вследствие протекания реакций (9) и (10) происходит образование неактивных молекулярных продуктов. Реакция (10) представляет особый интерес, так как ведет к обрыву еще одной цепи перекисного окисления той же молекулой ингибитора. Доказательствами протекания реакций типа (9) и (10) с участием в роли ингибитора α -токоферола является образование при окислении в жирах димеров α -токоферола [Csallany et al., 1970] и аддукторов α -токоферола с радикалами жирных кислот [Porter et al., 1974]. После создания теории свободнорадикального перекисного окисления было синтезировано большое число искусственных анти-

оксидантов и среди них ионол, который как и α -токоферол,

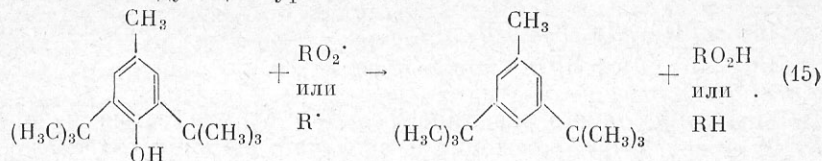


является фенольным антиоксидантом. Изучение и практическое применение этого вещества является заслугой Н. М. Эмануэля.

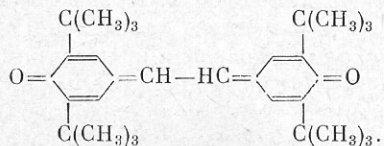
Как видно из структурной формулы, ионол, так же как и α -токоферол, является типичным антиоксидантом фенольного типа, т. е. веществом, реагирующим со свободными радикалами по реакции (12) и (13) с образованием свободного радикала ингибитора. Существование таких феноксильных радикалов было доказано с помощью ЭПР [Beconsale et al., 1958].



Таким образом, реакцию ионола со свободным радикалом можно описать следующим уравнением:



Затем в соответствии с реакциями (9) и (10) происходит либо взаимодействие со свободными перекисными радикалами, либо взаимодействие между свободными радикалами ингибитора. Причем известно, что для замещенных фенолов, имеющих метильную группу в пара-положении, к которым и относится ионол, когда концентрация $\text{RO}_2\cdot$ -радикалов невелика, в продуктах реакции наблюдается образование димеров типа стильбенхинонов [Cook, 1953]. Для ионола это будет 3,3'-5,5'-тетра (трет-бутил)-стильбенхинон-4,4 со структурной формулой



Однако при активации ПОЛ и при избытке радикалов $\text{RO}_2\cdot$ из замещенных феноксильных радикалов образуются главным образом перекисные продукты типа RO_2In [Bickel, Koogman, 1953], общий выход которых при таких условиях в случае ионола достигает 100%.

Иными словами, в интересующей нас ситуации активации

ПОЛ, радикалы ионола в отличие от α -токоферола не образуют димеров, а, взаимодействуя с радикалами $\text{RO}_2\cdot$, обрывают новые цепи ПОЛ. Это существенным образом увеличивало антиоксидантные возможности ионола по сравнению с α -токоферолом и решающим образом повлияло на постановку наших экспериментов, когда мы решили использовать антиоксиданты для профилактики стрессорных повреждений.

В своих опытах мы учли также, что ионол является антиокислителем с очень низкой токсичностью [Карплюк, 1959]. В течение многих лет он успешно применяется в различных странах (СССР, США, Швеция, Бельгия, Дания и др.) как пищевой антиоксидант. В последние годы ионол все чаще стал испытываться в медицинской практике при различных заболеваниях и патологических состояниях, в патогенезе которых важную роль играет активация ПОЛ, например при атеросклерозе [Девяткина, 1978], для заживления лучевых и трофических язв кожи [Дисветов, 1970], в онкологической клинике [Эмануэль, 1973]. Для предупреждения стрессорных повреждений организма антиоксиданты, и в частности ионол, до последнего времени не применялись. Между тем изложенное однозначно свидетельствует, что такой подход является весьма перспективным. Используя антиоксиданты с целью предупреждения стрессорных повреждений, мы, так же как и в рассмотренных исследованиях, где применялись ГОМК и простагландины Е, базировались на принципе подражания системам естественной профилактики, заложенным в самом организме.

Выяснение вопроса, обладают ли антиоксиданты способностью предупреждать стрессорные повреждения, априори имело, помимо очевидного практического значения, иной, теоретический аспект. Действительно, наличие при стрессе большой и длительной активации ПОЛ само по себе не является строгим доказательством роли ПОЛ в патогенезе стрессорного повреждения, так как рассуждая абстрактно, можно допустить, что ПОЛ может быть не причиной, а следствием таких повреждений. Очевидно, для обоснования положения о том, что активация ПОЛ является необходимым или решающим звеном стрессорных повреждений организма, необходимо перед возникновением стрессорной ситуации заблокировать ПОЛ достаточно мощным антиоксидантом, предотвратить таким образом значительное накопление гидроперекисей липидов и выяснить, будут ли в таких условиях реализовываться стрессорные повреждения организма.

В соответствии с этим на первом этапе наших экспериментов было изучено влияние предварительного введения ионола на активацию ПОЛ при стрессе; на втором этапе мы изучили влияние ионола и других антиоксидантов на стрессорные повреждения, оцениваемые по степени ферментемии и величине язвенных поражений желудка; наконец, на третьем этапе было исследовано влияние предварительного введения ионола на стрессорные и гипоксические повреждения сердца. Все эти эксперименты

Таблица 33. Влияние ионола на активацию перекисного окисления липидов в сердечной мышце при ЭБС

Серия опытов	Число животных	Накопление гидроперекисей липидов (по данным УФ-спектроскопии), нмоль/мг липидов	Интенсивность флуоресценции Шиффовых оснований, отн. ед.
1. Контроль	5	16,7±1,4	10,5±3,5
2. Стресс	7	47,6±2,4	27,6±4,2
3. Ионол	7	16,7±0,5	10,6±2,2
4. Ионол + стресс	7	28,6±2,4	13,2±1,8
Достоверность различий			
P ₁₋₂		<0,001	<0,01
P ₂₋₄		<0,001	<0,01

были поставлены на крысах-самцах линии Вистар. Ионол вводился внутривенно в дозе 120 мг/кг веса ежедневно в течение 3 дней перед стрессом и забоем животных. В качестве стрессорного воздействия использовался уже рассмотренный выше невроз тревоги по Десидерато.

В табл. 33 представлены результаты наших экспериментов, выполненных совместно с В. Е. Каганом и И. И. Рожницкой. Из табл. 33 следует, что предварительное введение ионола существенно снизило накопление гидроперекисей и полностью предотвратило накопление Шиффовых оснований в головном мозге, скелетных и сердечной мышцах животных, перенесших стресс. Это означает, что активация ПОЛ после ЭБС может быть предотвращена или существенно уменьшена с помощью антиоксиданта ионола. Оценивая на основе этого факта способность ионола защищать организм от стрессорных повреждений, очевидно, можно решить, какую роль играет активация ПОЛ в патогенезе этих повреждений.

Одним из надежных критериев повреждения клеточных мембран является ферментемия, которая, как было показано выше, в полной мере реализуется при использованном нами стрессорном воздействии. В соответствии с этим на втором этапе эксперимента В. И. Павловой и нами было изучено влияние предварительного введения антиоксидантов: ионола, α -токоферола (в дозе 50 мг/кг внутривенно в течение 5 дней) и селенита натрия (в дозе 30 мкг/кг подкожно в течение 3 дней, включая день стресса), а также β -блокатора индерала (в дозе 0,2 мг/кг внутривенно однократно перед началом стрессорного воздействия) на ферментемию, наблюдавшуюся через 8 час после начала ЭБС.

Результаты этих опытов, представленные в табл. 34, свидетельствуют, что ЭБС, как и в описанных ранее экспериментах, вызвал у крыс выраженную ферментемию — активность лизосомных ферментов, а также аланин- и аспартаттрансаминаз в плазме крови возросла в 2—2,5 раза. Введение β -блокатора индерала поч-

Таблица 34. Предупреждение ферментемии, вызванной ЭБС, с помощью предварительного введения индерала и антиоксидантов

Серия опыта	Активность		Содержание, мк моль/мл час	
	кислого катепсина, мкг тирозина/мг белка/час	лейцинаминопептидазы, мкмоль NH ₃ /час	аланин-трансаминазы	аспартат-трансаминазы
1. Контроль	0,74±0,05	0,055±0,002	1,58±0,3	2,39±0,29
2. ЭБС	1,82±0,06	0,099±0,006	3,17±0,4	6,10±0,10
3. Индерал + ЭБС	0,83±0,06	0,073±0,003	1,82±0,3	3,17±0,12
4. Ионол + ЭБС	0,80±0,01	0,063±0,001	1,84±0,4	2,90±0,16
5. α -токоферол+ЭБС	1,22±0,02	0,074±0,001	2,57±0,4	4,13±0,12
6. Селенит Na + ЭБС	1,38±0,02	0,080±0,001	2,52±0,6	3,73±0,11

	Достоверность различий			
P ₁₋₂	<0,001	<0,1	<0,001	<0,001
P ₁₋₃	>0,1	>0,1	>0,1	>0,1
P ₁₋₄	<0,05	>0,1	>0,1	>0,1
P ₁₋₅	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
P ₁₋₆	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05

Примечание. В каждой серии было использовано по 10 животных.

ти полностью предотвратило ферментемию. Этот весьма существенный факт согласуется с развитым выше представлением, что именно норадреналин, в высокой концентрации действующий через систему аденилциклаз, является главной причиной клеточного повреждения при стрессе. Из табл. 34 следует далее, что антиоксиданты, блокирующие следующее звено патогенетической цепи стрессорного повреждения — активацию ПОЛ, также предотвращают ферментемию. Однако степень этого профилактического эффекта для разных антиоксидантов различна. Ионол предотвращает ферментемию так же эффективно, как индерал или даже более эффективно. Активность всех четырех определявшихся ферментов плазмы крови у животных, получавших перед стрессом ионол, достоверно не отличается от таковой у контрольных животных, не подвергшихся стрессорному воздействию. Два другие антиоксиданта — α -токоферол и селенит натрия — также обладали определенными, но менее выраженными профилактическими действиями.

Таким образом, предварительное введение ионола почти полностью предупредило стрессорное повреждение, оцениваемое по критерию ферментемии; другие антиоксиданты обладали менее выраженным эффектом.

Данные, представленные в табл. 35, свидетельствуют, что при использованном нами ЭБС у 75% крыс развивались язвенные поражения слизистой желудка. Причем средняя длина и число

Таблица 35. Влияние предварительного введения ионола на развитие язвенных поражений желудка при ЭБС

Показатель	Стресс (n=16)	Ионол + стресс (n=16)	p
Среднее количество язв на один желудок	5,4±1,1	2,1±0,8	<0,05
Средняя длина язв на один желудок, мм	6,6±1,0	1,6±0,7	<0,05
Количество животных, имевших язвы (от общего их числа), %	75	36	

Таблица 36. Активность КФК в перфузате изолированного сердца крысы (U/l)

Серии	Число животных	35 мин перфузии	95 мин перфузии	20 мин гипоксии
1. Контроль	8	46,87±6,7	19,65±2,15	31,64±3,78
2. Стресс	8	86,55±10,52	29,56±1,89	47,26±5,25
3. Ионол	8	16,11±4,31	8,80±2,59	10,02±3,62
4. Ионол + стресс	7	18,44±4,85	10,57±1,27	18,70±1,96

Достоверность различий				
P ₁₋₂	<0,01	<0,01	<0,05	
P ₁₋₃	<0,01	<0,01	<0,01	
P ₁₋₄	<0,01	<0,01	<0,02	
P ₃₋₄	>0,1	>0,1	>0,1	

язв на один желудок составляли 5,4 и 6,6 мм соответственно. Предварительное введение ионола уменьшило число животных с язвами в 2 раза, среднее число язв — в 2,5 и среднюю длину язв — в 4 раза.

Таким образом, ионол в значительной мере предупреждал язвенные повреждения желудка при стрессе.

На третьем этапе эксперимента при изучении способности ионола предотвращать стрессорные и гипоксические повреждения сердечной мышцы были сопоставлены изолированные сердца четырех групп животных, а именно: контрольных, перенесших стресс, получавших ионол и перенесших стрессорные воздействия после предварительного введения ионола. Сократительную функцию изолированных сердец изучали двумя различными способами: по методу Нили [Neely et al., 1967], позволяющему измерять ударный объем работающего сердца и потребление им кислорода, и по методу Фаллена [Fallen et al., 1967] на изоволюмическом сердце, сокращающемся изометрически вокруг латексного баллончика, заполняющего полость левого желудочка.

В экспериментах, выполненных на изоволюмическом сердце, параллельно с регистрацией сократительной функции брали про-

бы перфузата, прошедшего через коронарное русло, и с помощью метода Бергмейера [Bergmeyer, 1970] определяли активность фермента КФК. Выход КФК из миокарда, как известно, является одним из наиболее надежных критериев повреждения клеток сердечной мышцы и при гипоксии закономерно возрастает пропорционально степени снижения концентрации АТФ в миокарде [Spikerman et al., 1975]. Программа экспериментов, выполнявшихся на изоволюмическом сердце, предусматривала проведение гипоксической пробы, во время которой напряжение кислорода в перфузирующем растворе за 20 мин понижалось с 600 до 150 мм рт. ст. и в перфузате отсутствовала глюкоза. Во время гипоксической пробы закономерно развивалась депрессия сократительной функции и значительно возрастало освобождение КФК из миокарда.

В итоге сравнения данных, полученных в четырех сериях, можно было решить два отдельных вопроса — влияние ионола на резистентность сердца к стрессорному повреждению и на резистентность сердца животных к гипоксии.

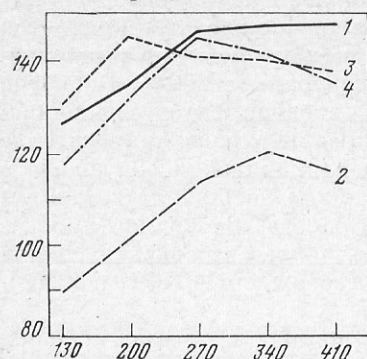
В табл. 36 представлены данные об освобождении КФК из изолированного сердца в перфузат. Из табл. 36 следует, что сердце контрольных животных через 35 мин после начала перфузии освобождает в перфузат много КФК, а через 95 мин количество освобожденной КФК уменьшается более чем вдвое. Такая динамика освобождения КФК была ранее продемонстрирована другими исследователями [Miller, Mallov, 1977] и определяется тем, что во время выделения сердца и подключения его к установке миокард повреждается гипоксией, а затем при длительной работе в условиях хорошей оксигенации этот повреждающий фактор перестает действовать. Гипоксическая проба, проведенная в таких условиях, вновь приводит к значительному выходу КФК.

Для сердца животных, перенесших стресс, динамика освобождения КФК остается такой же, как в контроле, но абсолютные величины активности освобождаемой КФК оказались на всех этапах увеличенными в 1,5 раза и более. Таким образом, стресс снижает резистентность сердца к гипоксическому повреждению, возникающему во время препаровки или вызванному специальной гипоксической пробой. Ионол, вводившийся интактным животным, снизил освобождение КФК по сравнению с контролем в начале перфузии почти втрое, при длительной перфузии в условиях достаточной оксигенации — более чем вдвое и во время гипоксической пробы — в 3 раза.

Таким образом, предварительное введение ионола несомненно повышает резистентность сердца к гипоксическому повреждению.

Далее из таблицы следует, что сердце животных, которые получали ионол перед стрессом, освобождало КФК на всех этапах эксперимента примерно так же, как сердце интактных животных, получавших ионол. Иными словами, в результате введения ионола устраненным оказывается как повреждающее действие

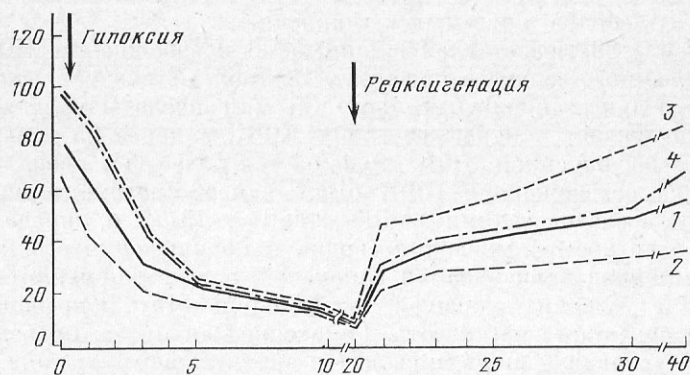
Рис. 46. Влияние перенесенного ЭБС и ионола на силу сокращения левого желудочка изолированного сердца крыс при навязывании нарастающей частоты сокращений



1 — контроль; 2 — ЭБС; 3 — ионол; 4 — ионол+ЭБС. По оси абсцисс — навязываемая частота сокращений в 1 мин; по оси ординат — развиваемое давление в левом желудочке, мм рт. ст.

Рис. 47. Нарушения сократительной функции изолированного сердца, вызванные перенесенным ЭБС и гипоксией; предупреждение этих нарушений ионолом

1 — контроль; 2 — ЭБС; 3 — ионол; 4 — ионол+ЭБС. По оси абсцисс — время от начала гипоксического воздействия, мин; по оси ординат — развиваемое давление в левом желудочке, мм рт. ст.



гипоксии, так и потенцирующий эффект стресса на это повреждение.

Данные о сократительной функции сердца, сокращающегося в изоволюмическом режиме, т. е. того же сердца, освобождение КФК которого исследовалось, представлены на рис. 46. Видно, что при равной частоте сокращений, навязанной электростимулятором, давление, развиваемое сердцем животных, перенесших стресс, было снижено по сравнению с контролем примерно на одну треть ($p < 0,05$). У животных, перенесших стресс на фоне введения ионола, этот дефект сократительной функции отсутствовал; у интактных животных, получавших ионол, развиваемое давление также не отличалось от контроля.

Аналогичные результаты получены при исследовании сократительной функции сердца животных по методу Нили. Данные, представленные в табл. 37, свидетельствуют, что при давлении наполнения 10 мм рт. ст. ударный объем, минутный объем, внешняя работа и эффективность использования кислорода сердца, взятого у животного, перенесшего стресс, значительно снижены

Таблица 37. Влияние ЭБС и ионола на сократительную функцию изолированного работающего сердца

Серии опытов	Число животных	Ударный объем, мл·10 ⁻²	Минутный объем, мл	Внешняя работа, $\frac{\text{кгм}}{\text{г·мин}} \cdot 10^{-3}$	Эффективность использования кислорода, %
1. Контроль	8	17,8±1,6	37±3	35,7±4,2	13,5±1,2
2. Стресс	6	12,0±1,0	24±3	21,2±2,5	8,0±0,9
3. Ионол	5	20,7±2,3	36±5	37,0±5,2	12,5±1,7
4. Ионол + стресс	8	19,2±2,1	36±4	36,9±5,0	14,1±1,8

Достоверность различий				
P ₁₋₂	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
P ₁₋₃	>0,05	>0,01	>0,05	>0,05
P ₃₋₄	>0,02	н/д	>0,01	>0,05

по сравнению с контролем. Предварительное введение ионола полностью предупреждает эту депрессию насосной функции и эффективности сердца. Введение ионола интактным животным не оказало достоверного влияния на насосную функцию и эффективность работы их сердец. Таким образом, введение ионола само по себе не повлияло на сократительную функцию сердца, но предотвратило депрессию силы сокращения, ударного объема, работы и эффективности сердца, возникающую обычно под влиянием стресса.

Кривые на рис. 47 отражают реакцию изоволюмического сердца на гипоксическую пробу. В левой части рис. 47 видно, что после возникновения гипоксии развиваемое систолическое давление круто падает; для сердца животных, перенесших стресс, это падение происходит от более низкого уровня, соответственно пунктирная кривая лежит ниже трех других кривых. Начиная с 10-й минуты гипоксии развиваемое давление становится весьма низким и практически одинаковым для сердца животных всех серий. Оно составляет 8—9 мм. рт. ст. Восстановление сократительной функции после гипоксии — в условиях реоксигенации — происходит по-разному для сердца животных разных серий. Медленнее всего восстанавливает сократительную функцию сердце животных, перенесших стресс. Через минуту после устранения гипоксии давление, развиваемое этим сердцем, составляет всего 45 мм рт. ст., в то время как у контрольных животных оно составляет 33—34, а у интактных животных, получавших ионол, — около 50 мм рт. ст. В дальнейшем эти различия сохраняются: через 20 мин после устранения гипоксии развиваемое давление для серии «стресс» составляет 58% исходного (до гипоксии), для серии «ионол+стресс» и для контрольной 74—75% исходного и, наконец, для сердца интактных животных, получавших ионол, — около 90%.

Таблица 38. Влияние ЭБС на сокращение и расслабление папиллярной мышцы

Показатель	Контроль (n=10)	Ионол + + контроль (n=10)	ЭБС (n=11)	Ионол + + ЭБС (n=10)
Амплитуда сокращения, % к исходной длине	6,99±0,81	9,83±1,09	4,72±0,44	9,00±0,83
Скорость сокращения, ед. мыш. дл./сек	1,086±0,049	1,260±0,047	0,518±0,060	1,362±0,344
Скорость расслабления, ед. мыш. дл./сек	0,891±0,062	1,273±0,118	0,474±0,068	1,312±0,293
Индекс сокращения, сек ⁻¹	0,156±0,015	0,127±0,010	0,109±0,011	0,151±0,031
Индекс расслабления, сек ⁻¹	0,118±0,007	0,118±0,011	0,107±0,012	0,122±0,008

Достоверность различий

P ₁₋₂	<0,05	P ₁₋₃	<0,01
P ₂₋₄	<0,01	P ₂₋₄	н/д

Таким образом, стресс потенцирует гипоксическое повреждение сердца, по данным о выходе ферментов, и одновременно тормозит восстановление сократительной функции сердца во время реоксигенации. Предварительное введение ионола полностью устраняет потенцирующее действие стресса на гипоксическое повреждение и его тормозящий эффект на восстановление сократительной функции в постгипоксическом периоде. Наконец, введение ионола intactным животным полностью защищает сердце от гипоксического повреждения по критерию выхода КФК и значительно ускоряет восстановление сократительной функции во время последующей реоксигенации.

Не менее определенные данные об антистрессорном и антигипоксическом действии ионола были получены в наших исследованиях с А. М. Трихпоевой при изучении сократительной функции папиллярной мышцы по методу Зонненблика [Sonnenblick, 1962]. Данные, представленные в табл. 38, позволяют сопоставить сокращение и расслабление изолированной папиллярной мышцы: контрольных животных; животных, получивших ионол в указанной выше дозе; животных, перенесших ЭБС; наконец, животных, которые получали ионол перед ЭБС.

Из материала табл. 38 вытекают три положения. Первое заключается в том, что введение ионола intactным животным в течение трех дней перед забоем существенно повысило у них амплитуду и скорость сокращения, а также скорость расслабления (2-я серия). Это явление, так же как и аналогичный результат, полученный при введении ГОМК, может быть объяснено тем, что ионол предотвратил повреждение папиллярной мышцы, вызванное «стрессом забоя» и «гипоксией препаратовки».

Второе положение состоит в том, что ЭБС, так же как и во всех предыдущих экспериментах, привел к значительной депрессии основных параметров сократительной функции сердечной мышцы. Наконец, главный вывод, вытекающий из данных табл. 38, состоит в том, что предварительное введение ионола устранило нарушения сократительной функции папиллярной мышцы, обычно возникающие под влиянием ЭБС. Этот эффект в отличие от рассмотренного ранее действия ГОМК был полным. Действительно, факты, представленные в табл. 38, свидетельствуют, что все параметры сократительной функции папиллярной мышцы животных, перенесших ЭБС, на фоне действия ионола совершенно не отличались от тех же параметров у intactных животных, получавших ионол, в то же время у незащищенных ионолом животных показатели сокращения и расслабления снизились под влиянием стресса в 1,5—2 раза.

В целом из изложенных фактов можно сделать два основных заключения.

1. Предварительное введение животным нетоксических доз антиоксиданта ионола в значительной мере предупреждает активацию ПОЛ, закономерно развивающуюся под влиянием ЭБС, и одновременно предупреждает или уменьшает наблюдаемые при стрессе ферментемии, язвенные повреждения желудка и нарушения сократительной функции сердца. Это означает, что активация ПОЛ является необходимым звеном в патогенетической цепи стрессорных повреждений и соответственно введение достаточно мощного антиоксиданта предупреждает эти повреждения.

Механизм такого защитного эффекта проще всего свести к продемонстрированному выше факту предотвращения антиоксидантом активации перекисного окисления липидов в сердце и других органах-мишенях, где реализуется эффект высоких концентраций катехоламинов. Однако на самом деле защитный эффект ионола и, по-видимому, других антиоксидантов, реализуется не только на уровне органов-мишеней, но и на уровне регуляторных систем организма. Данные, представленные в табл. 39, показывают, что предварительное введение ионола в использованных нами дозах заметно уменьшает стрессорную реакцию, возникающую в ответ на ЭБС. Действительно, убыль норадреналина, обычно развивающаяся у животных, перенесших ЭБС, уменьшилась под влиянием предварительного введения ионола вдвое, а подъем концентрации кортикостерона в плазме и сердечной мышце, наблюдаемый после ЭБС, практически отсутствовал. Этот на первый взгляд неожиданный факт согласуется с представлением о том, что перекисное окисление липидов является необходимым звеном функционирования любой клетки организма. Ограничение этого процесса во время стрессорного воздействия уменьшает степень мобилизации функции нервных центров и эндокринных желез стресс-реализующей системы.

Таким образом, способность антиоксидантов предупреждать стрессорные повреждения реализуется как за счет ограничения

Таблица 39. Влияние предварительного введения ионола на интенсивность стрессорной реакции

Серия опыта	Содержание катехоламинов, мкг/г		
	в сердце		в надпочечниках
	Норадреналин	ДОФА	Адреналин
Контроль	0,77±0,08	0,3±0,03	281,8±26,4
ЭВС	0,38±0,04 *	0,23±0,05	156,9±2,36*
Ионол	0,64±0,06	0,3±0,04	343,3±46,8
Ионол + ЭВС	0,59±0,06	0,28±0,007	234,1±36,5

Примечание. В каждой серии использовано по 10 животных.

ПОЛ в органах-мишенях, так и за счет ограничения самой стресс-реакции.

II. Введение ионола предотвращает гипоксическое повреждение сердца, оцениваемое по критерию выхода ферментов из клеток миокарда, и существенно увеличивает темп и степень восстановления сократительной функции сердца при его реоксигенации.

Данный факт с наибольшей вероятностью может быть объяснен тем, что при реоксигенации происходит активация ПОЛ, сопровождающаяся повреждением структур сердечной мышцы и депрессией ее функции; антиоксидант предупреждает эти явления.

Оценивая вероятность такого объяснения, следует иметь в виду, что реоксигенация после длительной ишемии или гипоксии, по-видимому, является одной из главных патогенетических ситуаций, которая может приводить к активации ПОЛ и повреждению сердца. Активация ПОЛ после ишемии или гипоксии может возникать потому, что при недостатке кислорода развивается накопление восстановленных F^{2+} , НАДФ-Н, пироглутамата и других активаторов неферментного и ферментного ПОЛ. Эффект этих активаторов делает возможной активацию ПОЛ уже в условиях гипоксии, но наиболее полно активация ПОЛ может реализоваться под влиянием запоздалой, но резкой реоксигенации, когда в результате вызванной накопившимся аденозином постгипоксической гиперемии в миокард поступает сразу большое количество кислорода. Эти соображения позволяют понять описанное в последние годы явление так называемого реоксигенационного, или кислородного, парадокса [Hearse et al., 1973, 1976]. Существование этого явления состоит в том, что если после длительной ишемии или аноксии быстро обеспечить реоксигенацию сердца, то вместо восстановления сократительной функции происходят разрушение мембран сарколеммы и СПР, набухание и разрывы митохондрий, накопление в саркоплазме большого количества Ca^{2+} и, как следствие, контрактура миофибрилл и сердца в целом [Hearse et al., 1975].

		Содержание кортикостерона, мкг %		
		в плазме	в сердце	в надпочечниках
Норадреналин	ДОФА			
128±14,6	60,7±3,1	6,45±1,0	16,5±1,3	1177,4±169,4
72,2±19,0	38,1±5,3 *	21,3±2,4 *	49,8±5,8 *	2400,5±122,5
117,1±10,6	63,6±3,9	12,7±0,8	24,1±1,7	2286,8±213,0
106,5±7,1	46,7±2,0	8,1±0,9	17,7±0,3	913,7±158,0

* Различия достоверны, по отношению к контролю.

Прямые данные о том, что повреждение клеточных мембран при «реоксигенационном парадоксе» возникает в результате активации ПОЛ, до последнего времени отсутствовали. Однако выше показано, что предварительное введение антиоксиданта ионола предупреждает повреждение изолированного сердца, которое подвергается реоксигенации после длительной гипоксии. Этот факт создает перспективу использования ингибиторов ПОЛ (антиоксиданты) в кардиологии, так как явления кислородного парадокса могут наблюдаться по меньшей мере в трех ситуациях, характерных для естественной патологии сердца.

Во-первых, реоксигенация должна реализоваться во время коронарного приступа — на том его этапе, когда снимается доказанный теперь в клинике спазм коронарных артерий [Гасилин и др., 1979; Петросян и др., 1979]. Во-вторых, реоксигенация реализуется при инфаркте миокарда, когда открытие коллатералей приводит к восстановлению кровотока в значительной части зоны первичной ишемии. Эта последняя возможность с наибольшей вероятностью объясняет результаты важных экспериментов, в которых введение антиоксидантов — α -токоферола и селенита натрия — существенно уменьшило размеры ишемических некрозов, вызванных перевязкой коронарной артерии у животных [Кактурский и др., 1976; Коган и др., 1976]. В-третьих, реоксигенационная активация ПОЛ является вероятной причиной повреждения миокарда при операциях на «открытом сердце», когда восстановление адекватной перфузии коронарного русла «внезапно» приводит к контрактуре и разрыву так называемого каменного сердца [Cooley, 1972], которое, по существу, представляет собой один из вариантов «кислородного парадокса».

Таким образом, намечается представление, что реоксигенационная активация ПОЛ является одним из ключевых звеньев патогенеза повреждений сердца при ишемической болезни, инфаркте миокарда, после операции на открытом сердце. Проверка этого предположения и создание предпосылок для применения

антиоксидантов при указанных состояниях составляет одну из существенных задач кардиологии. В соответствии с этим мы совместно с Л. М. Белкиной, А. А. Уголевым, Л. Ю. Голубевой и Н. А. Абдикалиевым использовали синтетические антиоксиданты для предупреждения реоксигенационного нарушения функции сердца в условиях целого организма и для профилактики экспериментального инфаркта миокарда.

Эксперименты были выполнены на крысах-самцах линии Вистар весом 200—250 г. На первом этапе сопоставляли сократительную функцию сердца и ее устойчивости к гипоксии и реоксигенации у контрольных животных и крыс, получавших в течение предшествующих 5 суток уже упомянутый выше жирорастворимый антиоксидант ионол (120 мг/кг) или водорастворимый антиоксидант из класса оксипиридинов — ОКСИП-6* (100 мг/кг). На втором этапе выясняли, как влияет предварительное, проводившееся в течение 5 суток введение тех же антиоксидантов на размеры ишемического некроза, выраженность ферментемии и нарушение сократительной функции сердца после перевязки нисходящей ветви левой коронарной артерии.

В каждом опыте проводили: регистрацию сократительной функции сердца в условиях относительного покоя, создания максимальной нагрузки на сердце посредством пережатия аорты на 25 сек, создания нагрузки путем навязывания высокой частоты сокращений с помощью электростимулятора; наконец, пробу «гипоксия — реоксигенация» путем выключения дыхательного аппарата на 5 мин с последующим его включением. По кривым внутрисердечного давления измеряли следующие показатели: величину систолического, диастолического и развиваемого давлений (в мм. рт. ст.), число сердечных сокращений в 1 мин, ИФС, равную произведению частоты сокращений на развиваемое давление, деленному на вес левого желудочка (в мг.).

Данные, представленные в табл. 40, отражают влияние обоих изученных антиоксидантов на сократительную функцию сердца интактных животных и свидетельствуют, что в условиях относительного покоя антиоксиданты заметным образом снижают диастолическое давление; кроме того, ОКСИП-6 снижает частоту сердечных сокращений до 200 против 260 в контроле и соответственно ИФС; на другие параметры сократительной функции сердца в покое антиоксиданты не влияют. После пережатия аорты снижение диастолического давления под влиянием антиоксидантов выявляется еще более определенно. Для ионола этот сдвиг особенно велик: на 25-й секунде пережатия диастолическое давление составляет всего 11 мм рт. ст., против 22 мм рт. ст. в контроле; для ОКСИП-6 он несколько меньше.

Существенно, что, несмотря на снижение диастолического давления и вероятное уменьшение степени растяжения миокарда,

* Автор приносит свою благодарность академику Н. М. Эмануэлю и доктору химических наук Л. Д. Смирнову за предоставление водорастворимого антиоксиданта ОКСИП-6.

Таблица 40. Влияние антиоксидантов на сократительную функцию левого желудочка сердца в условиях относительного покоя и при максимальной нагрузке, вызванной пережатием аорты

Показатель	Серия эксперимента	Относительный покой	5 сек пережатия аорты	25 сек пережатия аорты
Диастолическое давление, мм рт. ст.	1	7,7±1,8	15,3±2,8	22,8±3,3
	2	4,8±1,5 **	11,7±4,5	11,2±5,2 *
	3	4,0±1,3 **	12,2±4,0	18,0±5,3
Развиваемое давление, мм рт. ст.	1	128±11,8	224±6,6	174±13,6
	2	132±8,6	214±3,4	174±28,3
	3	121±14,9	213±4,2	166±17,2
Число сердечных сокращений в 1 мин	1	259±12,8	240±10,6	114±11,8
	2	260±10,6	233±15,0	107±21,3
	3	200±32,5	194±31,0	166±17,2 **
ИФС, мм рт. ст./мин × мг	1	67,8±7,3	109,8±5,2	37,0±4,0
	2	75,5±6,7	109,1±6,7	30,1±4,2
	3	55,8±13,0	95,6±14,1	62,7±9,7 **
Скорость сокращения, мм рт. ст./сек	1	3261±271	6324±250	4289±371
	2	3458±263	6174±214	4750±375
	3	3428±60	6075±375	3400±300
Скорость расслабления, мм рт. ст./сек	1	1837±114	2531±99	1660±176
	2	2254±225	2858±187	1153±130
	3	2170±330	2216±250	1781±281

Примечание. В 1-й серии использовано 10 животных, во 2-й — 8 и в 3-й — 6.

* $p_{1-2} < 0,02$; ** $p_{1-3} < 0,05$.

оба антиоксиданта не оказали влияния на мобилизацию функции левого желудочка, возникающую в ответ на пережатие аорты. На 5-й секунде пережатия аорты развиваемое давление, скорость сокращения и расслабления у животных, получавших антиоксиданты, не отличаются от контроля. В дальнейшем, на 25-й секунде пережатия, когда развивается утомление, эти показатели в основном одинаково снижаются в контроле и у животных, получавших антиоксиданты.

Вместе с тем на этой стадии выявляется способность ОКСИП-6 предотвращать развивающуюся при длительном пережатии аорты депрессию автоматизма сердца, т. е. значительное падение частоты сердечных сокращений, наблюдаемое у контрольных животных. Действительно, у животных, получавших ОКСИП-6, частота сердечных сокращений на 25-й секунде после пережатия аорты снижена по сравнению с состоянием физиологического покоя незначительно и составляет 164 против 107 в контроле ($p < 0,05$). Соответственно, ИФС также оказывается на 109% выше, чем в контроле.

В дальнейшем при навязывании высокой частоты сокращений различия между контролем и животными, получавшими антиоксиданты, оказались не достоверными.

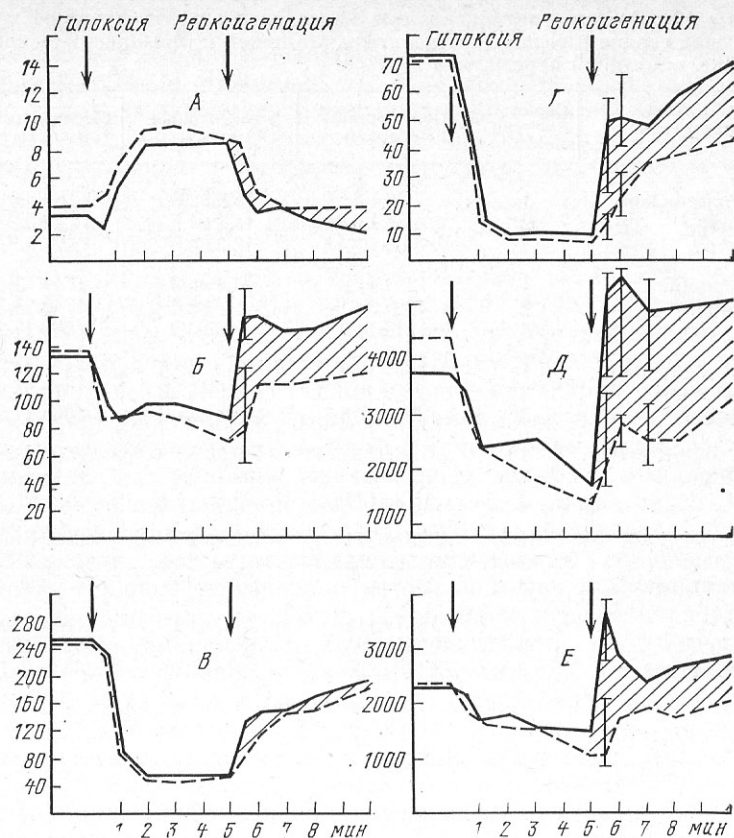


Рис. 48. Влияние ионола на восстановление сократительной функции сердца при реоксигенации

А — диастолическое давление, мм рт. ст.; Б — развиваемое давление, мм рт. ст.; В — частота сердечных сокращений в 1 мин; Г — ИФС, мм рт. ст./мин·мг; Д — скорость сокращения, мм рт. ст./сек; Е — скорость расслабления, мм рт. ст./сек

Пунктирная линия — контроль, сплошная линия — ионол. По оси абсцисс — время от начала гипоксического воздействия, мин

Наиболее определенно эффект антиоксидантов выявился на заключительной стадии исследования при использовании пробы гипоксия — реоксигенация. Кривые на рис. 48, 49 показывают, что гипоксическая депрессия изучавшихся параметров сократительной функции сердца у животных, получавших антиоксиданты, была достоверно меньше, чем в контроле. Только один сдвиг, вызванный гипоксией, а именно подъем диастолического давления в полости левого желудочка, был у животных, получавших ОКСИП-6, меньше чем в контроле (см. заштрихованную зону). Таким образом, антигипоксический эффект антиоксидантов в наших условиях опыта был несущественным.

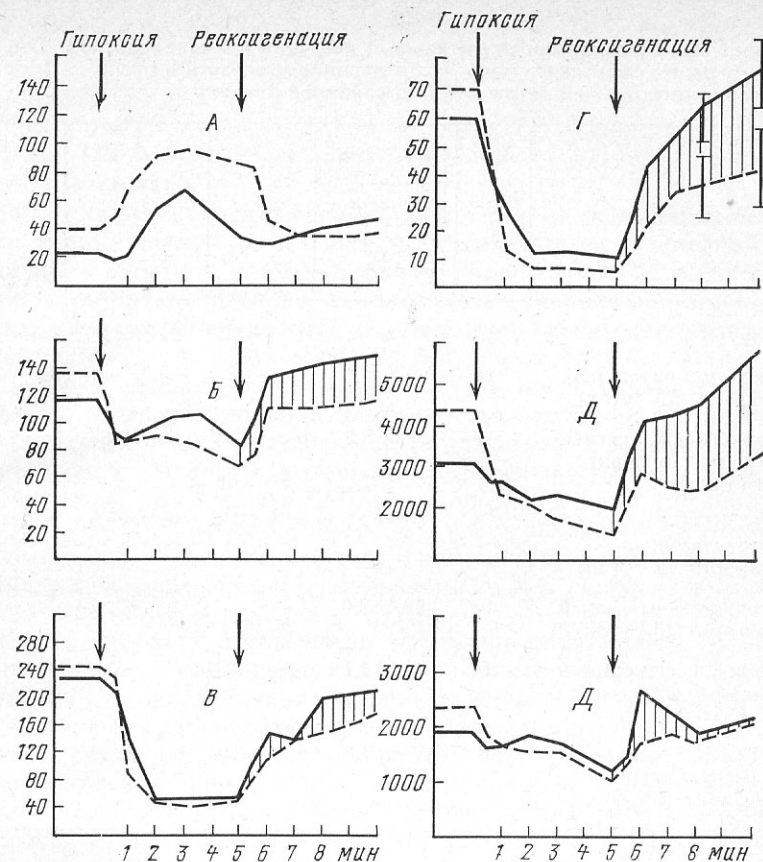


Рис. 49. Влияние антиоксиданта ОКСИП-6 на восстановление сократительной функции сердца при реоксигенации

Сплошная линия — ОКСИП-6

Остальные обозначения те же, что на рис. 48

При реоксигенации действие ионола и ОКСИП-6, напротив, было резким и однозначным. Кривые на рис. 48, 49 показывают, что у контрольных животных все параметры сократительной функции после реоксигенации восстанавливались медленно и даже через 5 мин после включения дыхательного аппарата ни один из них, кроме частоты сердечных сокращений, не достигал исходного уровня — развиваемое давление, скорость сокращения и скорость расслабления составляли соответственно 87,6, 77,1 и 87,4% от исходных предгипоксических величин. У животных, получавших антиоксиданты, сократительная функция сердца после начала реоксигенации возрастала скачкообразно и уже через 30 сек развиваемое давление, скорость сокращения и рас-

Таблица 41. Влияние предварительного введения антиоксидантов на размеры ишемического некроза и степень ферментемии после перевязки нисходящей ветви левой коронарной артерии

Серия эксперимента	Число животных	Относительная площадь некроза на наружной поверхности стенки левого желудочка, %	p	Активность АСТ в сыворотке (U/l)	p
1. Контроль	10	—	—	44,3±3,9	—
2. Экспериментальный инфаркт (2 суток)	11	65,3±2,1	—	105,0±11,6	p ₁₋₂ <0,01
3. Ионол + экспериментальный инфаркт (2 суток)	9	32,5±3,2	p ₂₋₃ <0,01	65,6±5,2	p ₂₋₃ <0,01
4. ОКСИП-6 + экспериментальный инфаркт (2 суток)	8	46,0±7,7	p ₂₋₄ <0,05	62,0±5,5	p ₂₋₄ <0,01
5. Экспериментальный инфаркт (5 суток)	9	46,4±3,6	—	—	—
6. Ионол + экспериментальный инфаркт (5 суток)	9	34,1±1,7	p ₅₋₆ <0,01	—	—
7. ОКСИП-6 + экспериментальный инфаркт (5 суток)	8	37,3±1,7	p ₅₋₇ <0,01	—	—

слабления оказывались выше исходного предгипоксического уровня — реализовался феномен супервосстановления. Частота сердечных сокращений и, как следствие, ИФС возрастали не так быстро, но также значительно быстрее, чем у контрольных животных.

Таким образом, в условиях нашего эксперимента оба антиоксиданта не обладали достоверным антигипоксическим действием, но существенно стимулировали восстановление сократительной функции сердца при реоксигенации и таким образом предотвращали постгипоксическую депрессию этой функции. Заптрихованная зона на рис. 48 и 49 характеризует величину этого защитного эффекта. В соответствии с развитым выше представлением его наиболее вероятный механизм состоит в том, что ионол и ОКСИП-6 предупреждают активацию ПОЛ при реоксигенации, а тем самым предупреждают и повреждение мембран миокардиальных клеток продуктами ПОЛ.

На следующем этапе исследования было изучено влияние предварительного введения обоих антиоксидантов на размеры ишемического некроза, степень ферментемии и нарушение сокра-

тительной функции после перевязки нисходящей ветви левой коронарной артерии.

Экспериментальный инфаркт миокарда создавали по методу Г. Селье [1960] путем перевязки нисходящей ветви левой коронарной артерии.

Размеры ишемических некрозов миокарда на наружной поверхности стенки левого желудочка оценивали путем измерений их площади (в мм²) с помощью бинокулярной лупы и окулярной сетки. Для оценки степени некротического поражения миокарда определяли также активность в сыворотке крови аспартаттрансаминазы.

Из табл. 41 следует, что через 2 суток после перевязки коронарной артерии у выживших животных на наружной поверхности стенки левого желудочка обнаруживается сформированный ишемический некроз, который сопровождается выраженной ферментемией: активность АСТ в плазме крови крыс, перенесших инфаркт, была увеличена на 60 усл. ед. У животных, которые в течение 5 суток до перевязки артерии получали антиоксиданты, площадь некроза оказалась уменьшенной; для ионола — в 2 раза, а для ОКСИП-6 — на треть.

Позже, через 5 суток после перевязки коронарной артерии, когда в очаге некроза существенного развития достигает процесс рубцевания, определяемая площадь инфаркта у животных, не получавших препараты, оказывается несколько меньше, чем через 2 суток; эффект антиоксидантов, выражающийся в уменьшении размеров некроза, также оказывается несколько меньшим, но остается достоверным. Таким образом, предварительное введение обоих изучаемых антиоксидантов уменьшает размеры некроза и сопровождающую некроз ферментемию. Данные о том, как этот профилактический эффект антиоксидантов сказывается на сократительной функции сердца животных, перенесших инфаркты, представлены в табл. 42. Ее данные позволяют разделить: во-первых, нарушения сократительной функции, вызываемые самим инфарктом; во-вторых, эффект предварительного введения антиоксидантов на это нарушение.

Можно видеть, что через 5 суток после перевязки коронарной артерии в условиях относительного покоя наблюдаются снижение сократительной функции сердца (уменьшение развиваемого давления на 35%, ИФС на 37%) и тенденция к уменьшению скоростей сокращения и расслабления. Неожиданным, но весьма существенным является факт, что это снижение сократительной функции реализуется на фоне уменьшенного почти вдвое диастолического давления (3,9 мм рт. ст. против 7,7 мм рт. ст. в контроле). Этот сдвиг не является случайным и еще более определенно выступает на следующем этапе эксперимента после создания максимальной нагрузки на сердце путем пережатия аорты. Величины, представленные в табл. 42, свидетельствуют, что это приводит к резкому подъему диастолического давления — на 5-й и 25-й секундах пережатия оно достигает у контрольных животных соответствен-

Таблица 42. Влияние предварительного введения антиоксидантов нитрола и ОКСИП-6 на нарушение сократительной функции левого желудочка, наблюдаемое при экспериментальном инфаркте миокарда в условиях относительного покоя и при максимальной нагрузке, вызванной пережатием аорты

Показатель	Серия эксперимента	Относительный покой	5 сек пережатия аорты	25 сек пережатия аорты
1	2	3	4	5
Диастолическое давление, мм рт. ст.	1. Контроль (n=10)	7,7±1,2	15,3±2,8	22,8±3,3
	2. Инфаркт 5 суток (n=9)	3,9±1,1	5,6±1,6	12,0±4,1
	3. Ионол + инфаркт 5 суток (n=9)	6,4±1,1	12,1±2,7	19,0±3,8
	4. ОКСИП-6 + инфаркт 5 суток (n=8)	5,2±1,3	10,6±3,2	16,8±7,2
P ₁₋₂ P ₂₋₃ P ₂₋₄		<0,05	<0,01	<0,05
		<0,1	<0,05	<0,1
		<0,1	<0,1	<0,1
Развиваемое давление, мм рт. ст.	1. Контроль	128±4,8	224±6,6	174±13,6
	2. Инфаркт 5 суток	83±4,9	171±14,0	110±26,0
	3. Ионол + инфаркт 5 суток	108±7,9	207±13,8	164±15,3
	4. ОКСИП-6 + инфаркт 5 суток	88±8,5	183±11,3	166±24,0
P ₁₋₂ P ₂₋₃ P ₂₋₄		<0,01	<0,01	<0,05
		<0,01	<0,01	<0,1
		<0,1	<0,1	<0,1
Число сердечных сокращений в 1 мин	1. Контроль	259±12,8	240±10,6	114±11,8
	2. Инфаркт 5 суток	246±14,3	208±16,6	150±17,1
	3. Ионол + инфаркт 5 суток	282±8,7	226±15,6	137±12,7
	4. ОКСИП-6 + инфаркт 5 суток	256±14,3	221±6,2	181±20,1
P ₁₋₂ P ₂₋₃ P ₂₋₄		<0,1	<0,1	<0,05
		<0,05	<0,1	<0,1
		<0,1	<0,1	<0,1
ИФС, мм рт. ст. мин × мг	1. Контроль	67,8±7,3	109,8±5,2	37,0±4,0
	2. Инфаркт 5 суток	42,6±5,3	74,4±11,7	21,8±8,9
	3. Ионол + инфаркт 5 суток	69,6±6,7	103±7,3	49,8±5,9
	4. ОКСИП-6 + инфаркт 5 суток	49,0±7,9	88,3±8,2	54,2±12,2
P ₁₋₂ P ₂₋₃ P ₂₋₄		<0,02	<0,02	<0,05
		<0,01	<0,05	<0,05
		<0,1	<0,1	<0,05

Таблица 42 (окончание)

Показатель	Серия эксперимента	Относительный покой	5 сек пережатия аорты	25 сек пережатия аорты
1	2	3	4	5
Скорость сокращения, мм рт. ст./сек	1. Контроль	3216±114	6324±250	4289±371
	2. Инфаркт 5 суток	2911±392	4388±420	1802±581
	3. Ионол + инфаркт 5 суток	3842±171	5754±214	3890±264
	4. ОКСИП-6 + инфаркт 5 суток	2629±532	4673±406	2819±642
P ₁₋₂ P ₂₋₃ P ₂₋₄		<0,05	<0,01	<0,01
		<0,05	<0,01	<0,01
		<0,1	<0,1	<0,1
Скорость расслабления, мм рт. ст./сек	1. Контроль	1837±114	2531±99	1660±178
	2. Инфаркт 5 суток	1638±138	2220±181	1111±188
	3. Ионол + инфаркт 5 суток	2344±206	2545±218	1957±237
	4. ОКСИП-6 + инфаркт 5 суток	1800±400	2290±189	1957±313
P ₁₋₂ P ₂₋₃ P ₂₋₄		<0,1	<0,1	<0,05
		<0,01	<0,05	<0,05
		<0,1	<0,1	<0,05

но 15 и 23 мм рт. ст., а у животных с инфарктом — только 6 и 12 мм рт. ст. соответственно. Иными словами, когда отток крови от желудочка полностью прекращен, диастолическое давление, в большой степени зависящее от притока крови, оказывается у животных с инфарктом в 2—3 раза меньше, чем в контроле ($p < 0,01$). Это с большой долей вероятности свидетельствует, что приток крови к поврежденному желудочку уменьшен и орган находится в условиях регуляторной разгрузки.

В соответствии с существующими представлениями такого рода координаторное снижение функции кровообращения применительно к сниженным возможностям поврежденного звена гемодинамики играет важную роль в предотвращении недостаточности сердца при пороках и заболеваниях легких; оно является вероятной причиной снижения артериального давления у больных гипертонической болезнью, перенесших инфаркт миокарда [Меерсон, 1968]. Разумеется, феномен сниженного диастолического давления при экспериментальном инфаркте у животных можно объяснить и повышенной растяжимостью его истонченной стенки, захваченной некрозом, и последующим рубцеванием. В плане нашего изложения существенно, что независимо от причины этого явления резкое снижение диастолического давления означает уменьшение степени растяжения сохранившейся части

миокарда желудочка и в соответствии с механизмом Старлинга должно привести к снижению силы сокращения, т. е. развиваемого давления. Действительно, в условиях максимальной нагрузки, созданной пережатием аорты, развиваемое давление и ИФС у животных, перенесших инфаркт, снижены на 25—35%, скорость сокращения на 5-й секунде уменьшена на треть, на 25-й секунде, когда развивается утомление сердца, — более чем в 2 раза.

Разумеется, нет оснований считать, что снижение диастолического давления составляет единственную причину этой депрессии сократительной функции сердца при экспериментальном инфаркте. Другой причиной этого явления могут быть выключение из сокращения значительной части миокарда и влияние рубцующегося некротического очага на деятельность сердца. Существенно, что даже если разгрузка сердца составляет главную причину снижения его функции при экспериментальном инфаркте у молодых, интактных в остальном животных, то разгрузка эта реализуется в ответ на повреждение и при прочих равных условиях должна быть пропорциональна повреждению. Это означает, что депрессия сократительной функции сердца при экспериментальном инфаркте миокарда наряду с размерами некроза и ферментемией может быть использована как критерий повреждения сердца при изучении профилактического эффекта антиоксидантов. В соответствии с этим из материала табл. 42 следует, что у животных, которым в течение 5 суток после перевязки коронарной артерии вводили инопол, снижение диастолического давления, характерное для экспериментального инфаркта, и описанная только что депрессия сократительной функции отсутствовали. Для ОКСИП-6 этот профилактический эффект в покое на 5-й секунде пережатия оказался недостоверным, а на 25-й секунде, при развитии утомления, крутом падении функции сердца, он в полной мере реализовался. Эффект ОКСИП-6 оказался достоверным по всем показателям: антиоксидант затормозил развитие утомления сердца, в результате развиваемое давление в сердце «инфарктных» животных не отличалось от контроля, а частота сердечных сокращений и ИФС оказались выше, чем в контроле. Таким образом, предварительное введение обоих антиоксидантов в той или иной мере предупреждало нарушения сократительной функции при ишемическом некрозе миокарда.

В дальнейшем при навязывании высокой частоты сокращений у животных с экспериментальным инфарктом также наблюдалось снижение диастолического давления, сопровождаемое при физиологических частотах (от 320 до 400 сокращений в 1 мин) уменьшением развиваемого давления, а также скорости сокращения и расслабления. Кривые на рис. 50 показывают, что предварительное введение антиоксидантов достоверно уменьшило эту депрессию сократительной функции. Таким образом, предварительное введение изучавшихся синтетических антиоксидантов в той или иной степени предупреждает нарушения структуры и функции сердца при ишемическом некрозе миокарда. Однако применитель-

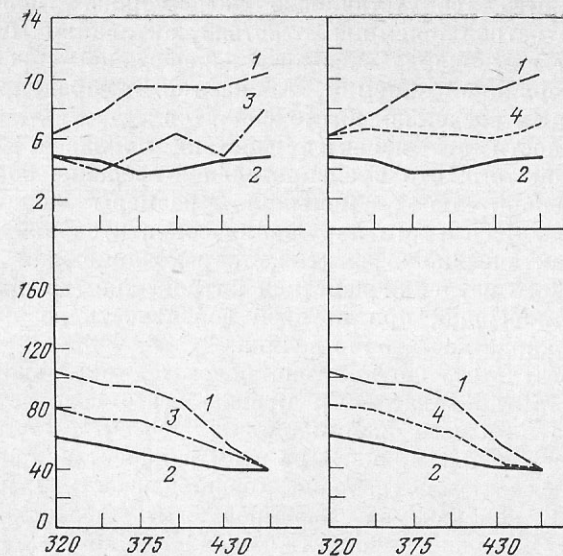


Рис. 50. Влияние антиоксидантов на динамику диастолического (вверху) и развиваемого (внизу) давления в левом желудочке у животных с экспериментальным инфарктом миокарда при навязывании высокой частоты сокращений

1 — контроль; 2 — экспериментальный инфаркт; 3 — инопол + экспериментальный инфаркт; 4 — ОКСИП-6 + экспериментальный инфаркт. По оси абсцисс — частота сердечных сокращений, мин; по оси ординат — давление, мм рт. ст.

но к функции профилактический эффект инопола проявлялся в покое, при кратковременной и длительной максимальной нагрузке, при навязывании высокой частоты сокращений, а для ОКСИП-6 он был выражен только при длительной максимальной нагрузке и утомлении и особенно четко проявлялся уменьшением наблюдавшейся при утомлении брадикардии.

Механизм этого профилактического эффекта может быть связан с тремя аспектами действия антиоксидантов. Во-первых, по некоторым данным, антиоксиданты через увеличение сопряжения окисления с фосфорилированием уменьшают потребление кислорода организмом [Владимиров и др., 1976] и тем самым могут уменьшать требования, предъявляемые к сердцу, и потребление кислорода самим миокардом. Во-вторых, ишемия миокарда у животных закономерно сопровождается явлениями стресса, и в частности увеличенным выделением катехоламинов в миокарде [Wollenberger, Schahab, 1965]. Это, в свою очередь, вызывает активацию ПОЛ в сердечной мышце [Кудрин и др., 1975; Коган, и др., 1976] и тем самым может усугублять ее повреждение при ишемии. Антиоксиданты ингибируют ПОЛ и эффективно преду-

преждают повреждения сердца при стрессе, соответственно они могут устранить сопутствующее стрессорное повреждение миокарда при острой ишемии. В-третьих, активация ПОЛ, которая возникает в миокарде в связи с реперфузией и реоксигенацией зоны первичной ишемии, также может предупреждаться предварительным введением антиоксидантов.

В совокупности эти аспекты действия ионола и ОКСИП-6 стали причиной того, что предварительное введение обоих антиоксидантов значительно уменьшило размеры ишемического некроза и связанные с ним нарушения сократительной функции. Этот профилактический эффект дает основание для клинико-физиологического изучения действия антиоксидантов при ишемической болезни сердца, при которой вероятность возникновения инфаркта миокарда достаточно велика.

Данный результат побудил нас более обстоятельно исследовать влияние антиоксидантов и прежде всего водорастворимого антиоксиданта из класса оксипиридинов — ОКСИП-6 — на гипоксическое повреждение сердца. При этом в качестве критерия такого повреждения было избрано хорошо известное явление — гипоксическая контрактура изолированного изоволюмического сердца, которую можно оценивать количественно по нарастанию диастолического давления в герметизированной полости левого желудочка. В наших опытах на изоволюмическом сердце крыс гипоксия длилась 20 мин. Выяснилось, что величина диастолического давления, т. е. давления покоя возрастает при этом весьма значительно — до 40 мм рт. ст. В совокупности с депрессией систолического давления это приводит на 20-й минуте гипоксии к падению развиваемого давления со 105 до 25 мм рт. ст., т. е. более чем в 4 раза по сравнению с исходной величиной, измерившейся в условиях хорошей оксигенации. На изолированных сердцах животных, перенесших ЭБС, этот повреждающий эффект гипоксии оказался значительно более глубоким: контрактура вызвала подъем диастолического давления до 47 мм рт. ст. и в совокупности с депрессией систолического давления это привело к уменьшению развиваемого давления до 14,5 мм. рт. ст., т. е. в 5 раз по сравнению с исходным уровнем. Поскольку именно развиваемое давление определяет в работающем сердце величину ударного объема, такого рода депрессия сократительной функции сердца в условиях целого организма имела бы опасные последствия.

Главный результат исследования состоял в том, что в тех же условиях эксперимента изолированные сердца животных, в течение 3 суток до забоя получавших ОКСИП-6 (80 мг/кг внутривенно, ежедневно), не отвечали на гипоксию достоверным подъемом диастолического давления и развитием контрактуры; соответственно для этих сердец не реализовалось многократное падение развиваемого давления.

Это полное предупреждение контрактуры сердца антиоксидантом оказалось одинаково эффективным как для сердец контрольных животных, так и для животных, перенесших стресс.

В целом изложенное свидетельствует, что активация ПОЛ играет роль не только в развитии стрессорных и реоксигенационных повреждений сердца, но и в развитии гипоксической контрактуры, которая является одним из опасных осложнений при операциях на так называемом открытом сердце. Следовательно, применение антиоксидантов представляет собой перспективный путь борьбы с заболеваниями сердца.

Это заключение, однако, не самое главное. Более существенным представляется вытекающее из него следствие, которое состоит в том, что *в зависимости от естественного антиоксидантного статуса организма — от мощности его антиоксидантных систем — одно и то же стрессорное или гипоксическое воздействие может либо вызвать активацию ПОЛ и повреждения сердца, либо не вызвать этих явлений. Это означает, что антиоксидантные системы организма в прямом смысле представляют собой естественную систему профилактики стрессорных и гипоксических повреждений.* В связи с этим следует вспомнить, что ферментные антиоксидантные системы супероксиддисмутазы и глутатионпероксидазы являются индуцибельными системами и, следовательно, при повторных активациях ПОЛ их мощность в принципе должна нарастать. Такого рода повторная смена гипоксии и реоксигенации составляет основу адаптации к периодическому действию барокамерной гипоксии и была использована нами для профилактики самых различных повреждений мозга, кровообращения, в частности для профилактики стрессорных повреждений. Профилактический эффект этой адаптации был подробно описан в гл. II и применительно к сердцу весьма сходен с профилактическим эффектом антиоксиданта ионола. Это сопоставление находит свое прямое объяснение в установленном теперь факте, что адаптация к гипоксии повышает мощность антиоксидантных систем организма и, подобно химическим антиоксидантам, предупреждает активацию перекисного окисления липидов при стрессе (см. гл. II).

Повышением активности антиоксидантных систем, по-видимому, может быть объяснен и другой, во многих отношениях удивительный факт, продемонстрированный в свое время в лаборатории П. Д. Горизонтова. Явление это состоит в том, что адаптация к повторному электрошолевому стрессорному воздействию — развитие так называемой фазы резистентности — значительно увеличивает толерантность животных к ионизирующей радиации [Рудаков, 1963; Зимин, 1970], повреждающий эффект которой, как известно, реализуется через активацию свободнорадикального окисления. Факты такого рода дают основание предполагать, что один из механизмов повышения резистентности при адаптации к гипоксии, физическим нагрузкам, повторным стрессорным воздействиям состоит в постепенном повышении мощности антиоксидантных систем организма. Это предположение подразумевает важную роль антиоксидантных систем в адаптации орга-

низма к широкому кругу факторов среды — роль этих систем в фенотипической адаптации.

Другой, более общий аспект проблемы, состоит в том, что перекисное окисление липидов, регулируемое соотношением анти- и прооксидантов в организме, является только одним из факторов, модифицирующих липидный состав мембран. Роль не менее важных модифицирующих факторов играет, по-видимому, активность фосфолипаз и спектр поступающих в организм с пищей жирных кислот. Возникающая в итоге динамика фосфолипидного состава мембран оказывает, как теперь установлено, существенное влияние на активность основных локализованных в мембранах ферментных систем организма. К мембраносвязанным липидзависимым ферментам относятся, в частности, натрий-К-АТФаза и аденилциклаза сарколеммы, Са-АТФаза СПР и другие ферменты, играющие ключевую роль в жизнедеятельности клетки и целого организма [см. обзоры: Микельсаар и др., 1974; Грибанов, 1975; Бурлакова и др., 1978; Farias et al., 1975; Duck-Chong, 1976].

Это наводит на мысль, что *относительно быстро возникающие под влиянием внешних факторов изменения липидного состава мембран и последующие изменения активности липидзависимых ферментов могут играть роль важного звена в механизме адаптации организма к среде. Такое быстро реализующееся звено адаптации, не зависящее от биосинтеза ферментов и увеличения их популяции, по-видимому, может быть осуществлено еще на этапе срочной адаптации и, таким образом, предшествует долговременной адаптации, в основе которой лежат активация биосинтеза белков и формирование структурного следа. Очевидно, проверка данного предположения предусматривает экспериментальное изучение динамики метаболизма липидов в клетках систем организма, ответственных за адаптацию к основным факторам среды.*

Рассмотренные три системы естественной профилактики стрессорных повреждений (ГАМКергическая тормозная система головного мозга, простагландины и антиоксидантные системы), разумеется, не исчерпывают арсенала средств, за счет которых организму удастся остаться невредимым в тяжелых, длительно действующих стрессорных ситуациях. Однако учет роли этих систем приближает нас к пониманию общего механизма адаптации организма к тяжелым стрессорным, т. е., по существу, экстремальным ситуациям, из которых длительное время нельзя уйти или не следует уходить.

Подражая этому естественному, сформировавшемуся в процессе эволюции механизму, уже теперь оказалось возможным осуществить химическую профилактику стрессорных повреждений. Ранее было показано, что предварительная адаптация животных к гипоксии или холоду может быть использована не только для профилактики стрессорных повреждений, но и для того, что-

бы изменить поведение в стрессорных ситуациях в выгодном для организма направлении: адаптированные животные могли реализовать жизненно необходимый питьевой рефлекс вопреки боли, обнаруживали повышенную агрессивность во внутривидовой борьбе.

В совокупности эти факты приводят к мысли, что дальнейшее целенаправленное изучение материального субстрата адаптации к стрессорным ситуациям может способствовать разработке методов профилактики заболеваний, вызываемых стрессом, и методов управления поведением в экстремальных ситуациях.

Древняя шумерская легенда свидетельствует, что около семи тысяч лет назад герой и верховный жрец города Урака Гильгамеш, возмущенный фактом неизбежной кончины человека, отправился к богам с протестом и требованием бессмертия. Обращаясь сегодня к этой легенде, мы понимаем, что протест Гильгамеша, строго говоря, был ненаучным, так как смерть — неизбежное звено процесса жизни. Однако этот протест включает важное рациональное зерно — он представляет собой выражение активного отношения человека к природе, выражение стремления управлять явлениями природы, и в частности процессами, составляющими основу жизни самого человека. Это присущее человеку стремление сыграло, на наш взгляд, громадную роль в возникновении науки вообще и биологии в частности.

Индивидуальная адаптация организма к среде, которой посвящена эта книга, составляет одну из наиболее древних и вместе с тем наиболее важных проблем биологии. В течение последнего столетия развитие основных разделов этой проблемы отличалось удивительной неравномерностью. Были сделаны фундаментальные открытия в области изучения реакций организма на биологические факторы среды — микробы и вирусы. Эти открытия составили вначале эмпирическую, а затем научную основу успешной профилактики основных инфекционных болезней. Вместе с тем механизм адаптации организма к многообразным физическим факторам среды, и особенно к ее экстремальным стрессорным ситуациям, оказался изученным значительно меньше. В результате профилактика главных неинфекционных заболеваний, и в частности коронарной болезни, гипертонии, диабета, blastomatosного роста, в патогенезе которых стрессорное повреждение играет бесспорную роль, остается открытой проблемой современной медицины.

Развиваемое в этой книге представление о механизме фенотипической адаптации явилось основанием для эффективной адаптационной и химической профилактики стрессорных повреждений, наследственной гипертонии и других экспериментально вызванных заболеваний. Этот результат позволяет думать, что именно детальное изучение механизма адаптации, овладение этим механизмом, воспроизведение эффектов адаптации с помощью химических факторов составляют наиболее перспективный подход к повышению резистентности организма и к развитию профилактики неинфекционных заболеваний человека.

The book is devoted to the description of the basic mechanism of the organisms adaptation to the main factors of the environment and the ability to use the formed adaptation for the profilactic of the diseases. It was shown that in the basis of the adaptation to the physical load, to the insufficiency of the oxygen at the altitude, to the difficult situations of the environment lays the activation of the nucleic acids and proteins synthesis and the formation of so-called structural traces in the systems, wich is responsible for the adaptation. As a result, the physiological power of such systems increased. Stress-syndrom, which appeared as an answer to the action of any new factor on the organism is the necessary factor of the adaptation. It is supported the mobilization of the resources of the organism and their directed transport to the system where the system structural trace is forming. There were shown in the booc that under certain conditions stress-syndrom from the factor of the adaptation transformed into the cause of many deseases — from the heart and stomach damages till the tumors arising. Standing on this original concept the author effectively used some drugs, which had been never used for this purpose before, such as antioxidants and gammaoxibutiric acid for the profilactic of the stress damages of the heart and other organs. Then, the formed adaptation to the insufficiency of the oxygen was succesfully used for the profilactic of the heart deseases and the hereditary hypertonia. In the whole, this datas the gives perspective in the adaptational and chemical profilactic of the main human deseases. The book is interest for the wide circle of the biologists and physicians and for the students of the medical colleges.

- Агаджанян Н. А.—Журн. выпш. нерв. деят., 1956, т. 6, № 2, с. 260.
- Агаджанян Н. А., Боросян Г. П., Захарова И. П., Калюжный Л. В.—В кн.: Географическая среда и здоровье населения. Нальчик, 1970, с. 70.
- Агаджанян Н. А., Дворжак И., Калюжный Л. В., Моравек М.—Журн. выпш. нерв. деят., 1971, т. 21, № 1, с. 176.
- Агаджанян Н. А., Доронин Г. П., Елфимов А. И.—Журн. выпш. нерв. деят., 1972, т. 22, № 1, с. 37.
- Ажигин И. С.—В кн.: Простагландины. М.: Медицина, 1978, т. 1, с. 6.
- Алексенко А. В., Биленко М. В., Шеленкова Л. Н.—В кн.: Свободное окисление липидов в норме и патологии. М., 1976, с. 4.
- Анохин П. К.—В кн.: Труды 4-й сессии АМН СССР. М., 1948, с. 34.
- Анохин П. К. Очерки физиологии функциональных систем. М.: Медицина, 1975.
- Анохина И. П.—Вестн. АМН СССР, 1975, № 7, с. 34.
- Ардашников Л. И.—Журн. выпш. нерв. деят., 1958, т. 8, № 2, с. 193.
- Архипенко Ю. В. Исследование механизмов модифицирующего действия молекулярного кислорода на систему транспорта Ca^{2+} в мембранах саркоплазматического ретикулума: Автореф. дис. ...канд. биол. наук. МГУ, 1977.
- Архипенко Ю. В., Газдаров А. К., Казан В. Е. и др.—Биохимия, 1976, т. 41, с. 1898.
- Арчаков А. И. Микросомальное окисление. М.: Наука, 1975.
- Азмедов К. Ю.—Здравоохранение Таджикистана, 1958, т. 158, № 6, с. 23.
- Ашмарин И. П., Конарев В. Г., Сидорова В. В. и др.—Докл. АН СССР, 1976, т. 228, № 1, с. 222.
- Барбашова З. И. Акклиматизация к гипоксии и физиологические механизмы. Л., 1960.
- Барбашова З. И.—В кн.: Кислородный режим организма и его регулирование. Киев, 1966, с. 156.
- Барбашова З. И.—Косм. биол. и мед., 1969, № 4, с. 6.
- Барбашова З. И., Гинецинский А. Г.—Изв. АН СССР. Сер. биол., 1942, № 5, с. 295.
- Барбашова З. И., Жуков Е. К., Бакланова С. М.—В кн.: Адаптация к мышечной деятельности и гипоксизии. Новосибирск, 1970, с. 26.
- Баркрофт Д. Основные черты архитектуры физиологических функций. Л., 1937.
- Барца С. С., Мельникова З. М.—Сов. мед., 1962, № 8, с. 13.
- Бах А. Н.—Журн. Рос. физ.-хим. о-ва, 1897, т. 29, с. 373.
- Бериташвили И. С.—В кн.: XVII международ. психол. конгр., симпозиум «Биологические основы следов памяти». М., 1966, с. 68.
- Берия В. П., Казан В. Е., Архипенко Ю. В., Козлов Ю. П.—Биофизика, 1975, т. 20, № 2, с. 238.
- Благовествова Н. П., Логинова Е. В., Фоменко М. М.—Пробл. косм. биол., 1968, № 8, с. 198.
- Блюгер А. Ф., Шустер Е. Л.—Бюл. эксперим. биол. и мед., 1963, № 7, с. 56.
- Боброва Н. В.—Урология, 1962, № 4, с. 14.
- Болондинский В. К., Федоров В. К.—Журн. выпш. нерв. деят., 1974, т. 24, № 3, с. 513.
- Богомолов А. Ф.—Бюл. эксперим. биол. и мед., 1975, № 3, с. 33.
- Боросян Г. П.—Кровообращение, 1977, т. 10, № 6, с. 9.
- Ботвиньев О. К., Вельгущев Ю. В.—Лаб. дело, 1969, № 6, с. 341.
- Брумберг В. А.—Докл. АН СССР, 1969, т. 184, № 6, с. 1231.
- Бурлакова Е. В., Алесенко А. В., Молочкина Е. М. и др. Биантиокси-
- данты в лучевом поражении и качественном росте. М.: Наука, 1975.
- Бурлакова Е. В., Джалябова М. И., Гвахария В. О. и др. Влияние липидов мембран на активность ферментов. Черноголовка, 1978.
- Вальдман А. В.—Вест. АМН СССР, 1975, № 8, с. 26.
- Васильев П. В., Малкин В. Б., Бабчинский Ф. В. и др.—В кн.: Пробл. космической биологии. М.: Наука, 1968, т. 8, с. 122.
- Васильев П. В., Углова Н. Н.—Там же, 1967, т. 6, с. 215.
- Ведяев Ф. П.—Вест. АМН СССР, 1975, № 8, с. 50.
- Виру А. А.—В кн.: Вопросы эндокринологии. Тарту, 1974, с. 139.
- Владимиров Г. Е. Функциональная биохимия мозга. М., 1954.
- Владимиров Ю. А., Арчаков А. И. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах. М.: Наука, 1972.
- Владимиров Ю. А., Суслова Т. Б., Оленев В. И.—В кн.: Митохондрии: Транспорт электронов и преобразование энергии. М.: Наука, 1976, с. 109.
- Волков Н. И.—Теория и практика физ. культуры, 1967, № 4, с. 19.
- Воронин Л. Г., Доронин Г. П.—Журн. выпш. нерв. деят., 1965, № 5, с. 831.
- Воскресенский О. Н., Девяткина Т. А., Борисенко А. Н. и др.—В кн.: Фармакология — здравоохранению: Тез. докл. IV Всес. съезда фармакол. Л., 1976, с. 99.
- Вялых М. Ф.—В кн.: Проблемы биохимической адаптации. М., 1966, с. 86.
- Газенко О. Г., Демин Н. Н., Малкин В. Б., Певзнер Л. З.—Докл. АН СССР, 1968, т. 179, № 4, с. 997.
- Галкин В. В., Бердышев Г. Д.—Биохимия, 1968, т. 33, вып. 1, с. 66.
- Гандель В. Г., Ажигин И. С.—В кн.: Простагландины. М.: Медицина, 1978, с. 269.
- Гандельсман А. Б., Грачева Р. П., Прокопович Н. Б.—В кн.: Проблемы физиологии спорта. М., 1960, вып. 2, с. 240.
- Ганелина И. Е., Ильинский Б. В.—Арх. патол., 1960, вып. 11, с. 5.
- Гасилин В. С., Григорьянц Р. А., Лобова Н. М.—Кардиология, 1979, № 8, с. 27.
- Гацура В. В.—В кн.: Фармакологическая регуляция коллатерально-
- го коронарного кровообращения. М.: Медицина, 1969, с. 26.
- Георгиев Г. П.—Журн. Всесоюз. хим. об-ва им. Д. И. Менделеева, 1975, т. 20, № 3, с. 242.
- Георгиев Г. П.—Усп. соврем. биол., 1970, № 3, с. 331.
- Герасимов А. М., Панченко Л. Ф., Коен Я. М. и др.—Докл. АН СССР, 1979, т. 261, с. 1175.
- Гольдберг В. А.—В кн.: Распространение гипертонической болезни и коронарного атеросклероза и условия жизни. Л., 1964, с. 53.
- Грибанов Г. А.—Усп. соврем. биол., 1975, т. 80, вып. 3(6), с. 382.
- Гродзенский Д. А., Никитин Ю. П.—Терапевт. арх., 1965, вып. 5, с. 71.
- Громова Е. А.—В кн.: Интегративная деятельность нервной системы в норме и патологии. М.: Наука, 1968, с. 173.
- Губачев Ю. М., Иовлев Б. В., Карвасарский Б. Д. и др. Эмоциональный стресс в условиях нормы и патологии человека. Л.: Медицина, 1976.
- Джалагония Ш. Л.—Журн. выпш. нерв. деят., 1972, № 4, с. 708.
- Дзидигури Т. Д.—Бюл. эксперим. биол., 1959, № 2, с. 32.
- Девяткина Т. А.—Докл. АН СССР, 1978, т. 242, № 2, с. 449.
- Дембо А. Г.—В кн.: Современные методы исследования в спортивной медицине. М., 1963, с. 178.
- Дембо А. Г., Пинчук В. М., Левина Л. И.—В кн.: Дилатация сердца и гипертрофия миокарда у спортсменов. М., 1973, с. 42.
- Дергачев В. В., Кругликов Р. И., Мерсон Ф. З.—Бюл. эксперим. биол. и мед., 1967, т. 64, № 10, с. 10.
- Дисветов В. В. Влияние дибунола на заживление лучевых и трофических язв кожи: Автореф. дис. ...канд. мед. наук, 1970.
- Дорофейчук В. Г.—Тр. Горьк. мед. педиатр. ин-та, 1968, вып. 6, с. 96.
- Дубинин Н. П.—Вопр. философии, 1973, № 4, с. 96.
- Дурнова Г. Н., Капланский А. С., Рошина Н. А.—Бюл. эксперим. биол. и мед., 1966, № 11, с. 80.
- Зворыкин В. Н. Влияние разреженного воздуха на высшую нервную деятельность: Дис. ... докт. биол. наук. Л., 1951.
- Зимин Ю. И. Система крови при стресс-реакции и радиорезистентность организма: Автореф. дис.

...канд. мед. наук. М., 1970.

Каган В. Е., Котелевцев С. В., Козлов Ю. П.— Докл. АН СССР, 1974, т. 217, № 1, с. 213.

Каган В. Е., Новикова К. Н., Белоусова Л. В. и др.— В кн.: Свободнорадикальное окисление липидов в номере и патологии. М., 1976, с. 57.

Кактурский Л. В., Бескровнова Н. Н., Кудрин А. Н. и др.— Кардиология, 1976, № 11, с. 31.

Каложный И. Г., Нарбеков О. Н., Бебекова Р. Б., Баймуратова Р. Х.— В кн.: Сборник трудов Киргиз. мед. ин-та, 1976, вып. 110, с. 94.

Канцеров И. Х., Розенштейн Д. Н.— Бюл. эксперим. биол., 1964, № 1, с. 30.

Карлюк И. А.— Вопр. питания, 1959, № 18, с. 24.

Карпухина Ю. Л., Орещенко Н. П., Столярова Н. А.— Теория и практика физ. культ., 1966, № 2, с. 42.

Катковский Б. С. Некоторые особенности потребления кислорода при физической работе после длительного ограничения двигательной активности человека: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1966.

Клыгуль Т. А., Кривошалева В. А.— Фармакол. и токсикол., 1966, т. 29, № 2, с. 241.

Коваленко Е. А. Патофизиол. и эксперим. терапия, 1975, № 3, с. 11.

Коган А. Х.— Бюл. эксперим. биол. и мед., 1961, № 1, с. 112.

Коган А. Х.— В кн.: Сборник научных трудов медицинского факультета Ордена Дружбы народов Университета дружбы народов им. Патриса Лумумбы. М., 1977, с. 46.

Коган А. Х., Кудрин А. Н., Николаев С. М.— В кн.: Свободнорадикальное окисление липидов в норме и патологии. М.: Наука, 1976, с. 71.

Коган А. Х., Кулишкая В. О.— В кн.: Физико-химические основы функционирования надмолекулярных структур клетки. М., 1974, с. 109.

Коган А. Х., Кулишкая В.— Патофизиол. и эксперим. терапия, 1977, № 2, с. 63.

Козлов Ю. П.— Труды / МОИП, 1975, т. 1/2, с. 5.

Колчинская А. З.— Медичний журн., 1953, т. 23, № 2, с. 6.

Колокольчикова Е. Г., Корольков В. И.— Бюл. эксперим. биол. и мед., 1976, № 12, с. 1421.

Корольков В. И., Гаевская М. С., Серова Л. В. и др.— Косм. биол. и мед., 1973, т. 7, № 5, с. 20.

Корольков В. И., Савилов А. А.— В кн.: Актуальные вопросы космической биологии и медицины. М., 1971, с. 147.

Коротяев М. М., Боровицкий М. П., Моторин Ю. А.— В кн.: Гиперкапния, гипероксия, гипоксия: Тез. докл. Всесоюз. конф. Куйбышев, 1974, с. 128.

Красновская И. Л.— Пробл. эндокринолог., 1974, т. 20, № 2, с. 53.

Красновская И. А.— В кн.: Материалы I Всесоюз. конф. по нейроэндокринологии. Л., 1974, с. 81.

Крепс Е. М. Оксигеметрия. Л.: Медицина, 1959.

Крепс Е. М., Вержбинская Н. А., Чельмаева Э. Ю. и др.— Физиол. журн. СССР, 1956, № 2, с. 148.

Кругликов Р. И.— В кн.: Меерсон Ф. З. Пластическое обеспечение функции организма. М.: Наука, 1967, с. 157.

Кругликов Р. И.— В кн.: Итоги науки и техники. Физиология человека и животных. М., 1975, т. 16, с. 59.

Крупина Т. Н., Федоров Б. Н., Байкова О. И. и др.— Косм. биол. и мед., 1971, № 2, с. 76.

Кудрин А. Н., Коган А. Х., Струков А. И. и др.— В кн.: Материалы II Международ. конгр. по патологической физиологии. Прага, 1975, с. 216.

Кушко В. М., Панченко Л. Ф.— Патол. физиол., 1959, № 3, с. 22.

Ланг Г. Ф.— В кн.: Труды 4-й сессии АМН СССР. М., 1948, с. 6.

Ланг Г. Ф. Гипертоническая болезнь. М., 1950.

Левин А. И., Шендеров С. М., Марковская Г. И., Крючкова Г. С.— Терапевт. арх., 1966, т. 7, с. 114.

Лишиц А. В.— Физиол. журн. СССР, 1949, т. 35, № 4, с. 3.

Логинова Е. В.— Пробл. косм. биол., 1968, № 8, с. 188.

Лукомский П. Е., Меерсон Ф. З., Соловьев В. В. и др.— Кардиология, 1967, т. 9, № 1, с. 3.

Макаров Г. А.— Патофизиол. и эксперим. терапия, 1974, № 4, с. 41.

Малкин В. Б., Богачева И. Д., Рощина Н. А.— В кн.: Проблемы космической медицины. М., 1966, с. 270.

Малкин В. Б., Гиппекрейтер Е. Б.— В кн.: Проблемы космической биологии. М.: Наука, 1977, т. 35.

Манаикова Н. М., Салганик Р. И.— Вопр. мед. химии, 1977, № 4, с. 458.

Манина А. А. Ультроструктурные основы деятельности мозга. Л.: Медицина, 1976.

Марков Х. М., Михалкина В. Г., Пинелис В. Г., Цотанова И. Н.— Кардиология, 1973, № 9, с. 61.

Марковская Г. И., Меерсон Ф. З.— Патофизиол. и эксперим. терапия, 1967, № 6, с. 30.

Матлина Э. А., Рахманова Т. Б.— В кн.: Методы исследования некоторых систем гуморальной регуляции. М., 1967, вып. 5 с. 136.

Меерсон Ф. З. Компенсаторные приспособления.— БМЭ, 1959, т. 13, с. 762.

Меерсон Ф. З. Компенсаторная гиперфункция и недостаточность сердца. М., 1961.

Меерсон Ф. З. О взаимосвязи физиологической функции и генетического аппарата клетки. М., 1963.

Меерсон Ф. З. Миокард при гиперфункции, гипертрофии и недостаточности сердца. М.: Медицина, 1965.

Меерсон Ф. З. Пластическое обеспечение функции организма. М.: Наука, 1967.

Меерсон Ф. З. Гиперфункция, гипертрофия, недостаточность сердца. М.: Медицина, 1968.

Меерсон Ф. З. Общий механизм адаптации и профилактики. М.: Медицина, 1973.

Меерсон Ф. З.— В кн.: Физиология человека и животных. М., 1974, т. 14, с. 7.

Меерсон Ф. З. Адаптация сердца к большой нагрузке и сердечная недостаточность. М.: Наука, 1975.

Меерсон Ф. З.— Кардиология, 1976, № 9, с. 5.

Меерсон Ф. З. Адаптация, деадаптация, недостаточность сердца. М.: Медицина, 1978.

Меерсон Ф. З., Алехина Г. М.— Докл. АН СССР, 1967, т. 173, с. 5.

Меерсон Ф. З., Барбараш Н. А., Дуреченская Г. Я.— Докл. АН СССР, 1978, т. 241, № 6, с. 1472.

Меерсон Ф. З., Барбараш Н. А., Шорин Ю. П.— Кардиология, 1977, № 12, с. 71.

Меерсон Ф. З., Богомолов А. Ф.— В кн.: Поволжская конференция

физиологов с участием биохимиков, фармакологов, морфологов: Тез. докл. Чебоксары, 1973, с. 199.

Меерсон Ф. З., Богомолов А. Ф.— Бюл. эксперим. биол. и мед., 1978, № 10, с. 406.

Меерсон Ф. З., Вялых М. Ф.— Вопр. мед. химии, 1960, № 6, с. 5.

Меерсон Ф. З., Гибер Л. М., Марковская Г. И. и др.— Докл. АН СССР, 1977, т. 237, № 5, с. 1230.

Меерсон Ф. З., Голубева Л. Ю.— Докл. АН СССР, 1973, т. 20, № 4, с. 989.

Меерсон Ф. З., Дергачев В. В., Кругликов Р. И.— В кн.: Вопросы физиологии и патологии нервной системы: Материалы науч. конф. М., 1966, с. 159.

Меерсон Ф. З., Евсеев В. А., Давыдова Т. В., Гибер Л. М.— Бюл. эксперим. биол. и мед., 1980, № 1, с. 12.

Меерсон Ф. З., Залетаева Т. А., Лагучев С. С., Пшеничкова М. Г.— Докл. АН СССР, 1964, т. 157, № 3, с. 668.

Меерсон Ф. З., Исабаева В. А., Иваншина А. З.— Докл. АН СССР, 1972, т. 202, № 4, с. 982.

Меерсон Ф. З., Каган В. Е., Прилико Л. Л. и др.— Бюл. эксперим. биол. и мед., 1979, № 10, с. 40.

Меерсон Ф. З., Капелько В. И.— Усп. физиол. наук., 1978, т. 9, № 2, с. 21.

Меерсон Ф. З., Капелько В. И., Пфайфер К. Ф.— Физиол. журн. СССР, 1976, т. 62, № 5, с. 793.

Меерсон Ф. З., Капелько В. И., Радзиевский С. А.— Кардиология, 1968, № 2, с. 146.

Меерсон Ф. З., Кранц Д., Садыралиев Т. С.— Цитология, 1973, т. 15, № 3, с. 324.

Меерсон Ф. З., Краузе Э. Г., Пшеничкова М. Г. и др.— Физиол. журн. СССР, 1979, т. 65, № 5, с. 727.

Меерсон Ф. З., Кругликов Р. И.— Журн. выпш. нерв. деят., 1966, т. 16, вып. 2, с. 274.

Меерсон Ф. З., Кругликов Р. И., Колмейцев И. А.— Бюл. эксперим. биол. и мед., 1965, т. 60, № 12, с. 3.

Меерсон Ф. З., Кругликов Р. И., Меерсон А. З. и др.— Косм. биол. и мед., 1970, т. 4, № 2, с. 56.

Меерсон Ф. З., Кругликов Р. И., Соломатина Е. С.— Журн. выпш. нерв. деят., 1976, т. 26, вып. 5, с. 1026.

- Меерсон Ф. З., Ларионов Н. П., Макарова Е. К., Богомолова А. Ф.— Кардиология, 1975, № 7, с. 74.
- Меерсон Ф. З., Майзелис Н. Я., Малкин В. Б.— Изв. АН СССР, 1969а, № 6, с. 819.
- Меерсон Ф. З., Майзелис Н. Я., Малкин В. Б. и др.— Докл. АН СССР, 1969б, т. 187, № 3, с. 697.
- Меерсон Ф. З., Малкин В. Б., Аннатурова Л. А. и др.— Изв. АН СССР, 1972, № 3, с. 405.
- Меерсон Ф. З., Орлов Л. Л., Ипатов А. И. и др.— Кардиология, 1979, № 7, с. 91.
- Меерсон Ф. З., Помойницкий В. Д., Ямпольская Б. А.— Вопр. мед. химии, 1972а, № 5, с. 533.
- Меерсон Ф. З., Помойницкий В. Д., Ямпольская Б. А.— Докл. АН СССР, 1972б, т. 203, № 4, с. 973.
- Меерсон Ф. З., Пшеничкова М. Г., Капелько В. И.— Кардиология, 1975, № 12, с. 50.
- Меерсон Ф. З., Радзиевский С. А., Гибер М. Л. и др.— Докл. АН СССР, 1977, т. 237, № 4, с. 977.
- Меерсон Ф. З., Розанова Л. С.— 1966, т. 166, № 2, с. 496.
- Меерсон Ф. З., Салтыкова В. А.— Кардиология, 1977, № 5, с. 83.
- Меерсон Ф. З., Симолян Н. А., Базарджан А. Г., Лейкина Е. Н.— Докл. АН СССР, 1965, т. 165, с. 1409.
- Меерсон Ф. З., Соломатина Е. С.— В кн.: Физиологические и клинические проблемы адаптации к гипертонии, гипоксии и гиподинамии: Материалы симп. М., 1975, с. 175.
- Меерсон Ф. З., Соломатина Е. С.— В кн.: Компенсаторные и адаптивные процессы в центральной нервной системе: Тез. Всесоюз. симпоз. Иркутск, 1977, т. 139, с. 85.
- Меерсон Ф. З., Соломатина Е. С., Ильин Е. А.— Бюл. эксперим. биол. и мед., 1977, № 5, с. 526.
- Меерсон Ф. З., Соломатина Е. С., Вихляев Т. А., Клыгуль Т. А.— Журн. выпш. нерв. деят., 1973, т. 23, № 4, с. 751.
- Меерсон Ф. З., Щегольков А. Н., Горина М. С., Ларионов Н. П.— Физиол. журн. СССР, 1978, т. 64, № 8, с. 1138.
- Меерсон Ф. З., Шимкович М. В., Хорунжий В. А.— Бюл. эксперим. биол. и мед., 1980, № 3, с. 274.
- Меклер Л. Б.— Усп. соврем. биол., 1978, № 1, с. 134.
- Мертвцов Н. П., Сапрыкин В. А., Чесноков В. Н., Салганик Р. И.— Биохимия, 1974, т. 39, вып. 1, с. 3.
- Микельсаар Х., Северина И. И., Скулачев В. П.— Усп. соврем. биол., 1974, т. 78, вып. 3(6), с. 348.
- Мильман Л. С.— Усп. соврем. биол., 1965, т. 60, № 1(4), с. 3.
- Мильштейн Г. И.— Журн. выпш. нерв. деят., 1952, т. 2, № 3, с. 352.
- Миминашвили Д. И., Магалян Г. О., Кокая Г. Я.— В кн.: Теоретические и практические вопросы медицины и биологии в эксперименте на обезьянах. М., 1956, с. 85.
- Миррахимов М. М. Очерки влияния горного климата Средней Азии на организм. Фрунзе, 1964.
- Миррахимов М. М. Сердечно-сосудистая система в условиях высокогорья. Л.: Медицина, 1968.
- Миррахимов М. М. Болезни сердца и горы. Фрунзе, 1971.
- Миррахимов М. М. Лечение внутренних болезней горным климатом. Л.: Медицина, 1977.
- Миррахимов М. М., Айдаралиев А. А., Джунушев М. Л.— Косм. биол. и мед., 1972, т. 6, № 4, с. 14.
- Моторин Ю. А.— В кн.: Актуальные вопросы космической биологии и медицины. М., 1971, с. 186.
- Мусин Б. С. Значение холинэргических механизмов в преобразованиях скелетно-мышечной, дыхательной систем, сердца в различных условиях онтогенетического развития: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. М., 1968.
- Мясников А. Л. Патогенез гипертонической болезни.— Сов. мед., 1949, № 2, с. 1.
- Николаев С. М. Влияние селенита натрия, α -токоферола и их комбинации на течение экспериментального инфаркта миокарда: Автореф. дис. ...канд. мед. наук. М., 1976.
- Осипов В. П. Частное учение о душевных болезнях. М.; Л.: Госиздат, 1926.
- Павлов А. Д.— В кн.: Географическая среда и здоровье населения. Нальчик, 1970, с. 84.
- Павлов И. П. Лекции о работе больших полушарий головного мозга, М., 1952.
- Павлов И. П. Двадцатилетний опыт объективного изучения высшей нервной деятельности животных. М., 1951.
- Парин В. В., Меерсон Ф. З. Очерки клинической физиологии кровообращения. М.: Медицина, 1960.
- Парин В. В., Меерсон Ф. З.— Вестн. АМН СССР, 1963, № 8, с. 20.
- Петросян Ю. С., Йоселиани Д. Г., Кипшидзе Н. А.— Кардиология, 1979, № 1, с. 47.
- Покровский А. А., Арчаков А. И.— В кн.: Современные методы в биохимии. М., 1968, с. 5.
- Попова Е. И.— В кн.: 22-е совещание по проблемам высшей нервной деятельности: Тез. докл. Рязань, 1969.
- Постнов Ю. В., Орлов С. Н., Адлер А. М.— Кардиология, 1977, № 12, с. 71.
- Прогазка И., Хавкина И. В., Барбашова З. И.— Физиол. журн. СССР, 1973, № 8, с. 1237.
- Прохорова М. И., Тушикова З. Н. Методы определения радиоактивного углерода (C^{14}) в компонентах углеводного и липидного обмена. Л.: 1959.
- Пшеничкова М. Г., Меерсон Ф. З., Тараева Н. Г.— Кардиология, 1966, № 4, с. 54.
- Разумов С. А.— В кн.: Материалы Всесоюзной конференции по нейроэндокринологии, 1974, с. 142.
- Репин Ю. М., Старцев В. Г.— Вестн. АМН СССР, 1975, № 8, с. 71.
- Рисслер А.— В кн.: Эмоциональный стресс. Л.: Медицина, 1970, с. 55.
- Рудаков И. А. Влияние различных стадий адаптационного синдрома на систему крови и радиостойчивость организма: Эксперим. исслед.: Авт. дис. ...канд. мед. наук. М., 1963.
- Русин В. Я.— В кн.: Стресс и его патогенетические механизмы. Кишинев: Медицина, 1973, с. 166.
- Рябинина З. А.— В кн.: Регенерация и клеточное размножение у животных. М.: Наука, 1964, с. 56.
- Салганик Р. И., Мананкова Н. М., Семенова Л. А.— Вопр. мед. химии, 1977, № 4, с. 468.
- Самохвалов В. Г.— Физиол. журн. СССР, 1976, т. 1, № 6, с. 831.
- Саркисов Д. С., Втюрин В. Б. Электроно-микроскопический анализ повышения выносливости сердца. М.: Медицина, 1969.
- Селье Г. Очерки об адаптационном синдроме. М.: Медицина, 1960.
- Семенов Н. Н. Цепные реакции. Л.: Госхимтехиздат, 1934.
- Семенова Л. А., Целлариус Ю. Г. Ультраструктура мышечных клеток сердца при очаговых метаболических повреждениях. Новосибирск: Наука, 1978.
- Симановский А. Н., Красновская И. А., Прозоровская М. П., Тавровская Т. В.— Физиол. журн. СССР, 1973, т. 59, № 5, с. 828.
- Симонов П. В.— В кн.: Физиология высшей нервной деятельности: Руководство по физиол. М.: Наука, 1970, ч. 2, гл. 4, с. 97.
- Синюк Ю. Т. Изменения функционального состояния коркового слоя надпочечников при мышечной деятельности: Автореф. дис. ...канд. мед. наук. Киев, 1966.
- Сиротинин Н. Н.— В кн.: Отчет экспедиции по изучению действия пониженного давления на животный организм. Казань, 1931, с. 10.
- Сиротинин Н. Н.— В кн.: Сборник работ Казанского медицинского института. Казань, 1933, т. 1, с. 81.
- Сиротинин Н. Н.— В кн.: Физиология и патология дыхания, гипоксия и оксигенотерапия. Киев, 1958, с. 82.
- Сиротинин Н. Н.— Патофизиол. и эксперим. терапия, 1964, № 5, с. 12.
- Сиротинин Н. Н.— В кн.: Акклиматизация и тренировка спортсменов в горной местности. Алма-Ата, 1965, с. 81.
- Сиротинин Н. Н.— В кн.: Материалы 3-й конференции физиологов Средней Азии и Казахстана. Душанбе, 1966, с. 327.
- Спиричев В. Б.— Вопр. питания, 1974, № 3, с. 9.
- Столярова Н. А.— Физиол. журн. СССР, 1968, т. 54, № 7, с. 838.
- Судаков К. В. Биологические мотивации. М.: Медицина, 1971.
- Судаков К. В.— Вестн. АМН СССР, 1975, № 8, с. 43.
- Судаков К. В. Эмоциональный стресс и артериальная гипертензия. М., 1976.
- Сытинский И. А. Гамма-аминомасляная кислота — медиатор торможения. Л.: Наука, 1977.
- Сытинский И. А., Шан Кэзунь.— В кн.: Нервная система. Л.: Медицина, 1966, № 7, с. 47.
- Тарусов Б. Н. Первичные процессы лучевого поражения. М.: Госатомиздат, 1957.
- Третьякова К. А.— Пробл. эндокринолог., 1966, № 11, с. 61.

- Трошанова Е. С.—Бюл. эксперим. биол. и мед., 1951, № 10, с. 283.
- Туркменов М. Т., Иманкулов Д. П.—Косм. биол. и мед., 1975, т. 9, № 6, с. 70.
- Ухтомский А. А. Доминанта. М.: Наука, 1966.
- Фарутина Л. М.—В кн.: Регенерация и клеточное размножение у животных. М.: Наука, 1964, с. 95.
- Федоров И. В.—Космич. биол. и мед., 1975, № 1, с. 3.
- Филиппович С. И. Компенсаторные процессы в пищеварительной системе после резекции желудка и тонкого кишечника: Эксперим. исслед. М.: Медицина, 1963.
- Хайдарлиу В. А.—Биохимия, 1967, т. 32, № 4, с. 677.
- Хиден Х.—В кн.: Функциональная морфология клетки. М.: Наука, 1963, с. 185.
- Холден Дж. С., Пристли Дж. Г. Дыхание. М.: Л., 1937.
- Хомуло П. С.—Докл. АН СССР, 1963, т. 152, № 3, с. 727.
- Хомуло П. С.—Докл. АН СССР, 1964, т. 156, № 4, с. 976.
- Хомуло П. С.—Кардиология, 1974, № 5, с. 140.
- Цанев Р. Г., Марков Г. Г.—Биохимия, 1960, т. 25, вып. 1, с. 15.
- Чернышева Г. В., Погосова А. В.—Бюл. эксперим. биол. и мед., 1969, № 8, с. 51.
- Чернышова Г. В., Стойда Л. В.—Бюл. эксперим. биол. и мед., 1969, № 8, с. 51.
- Чесноков В. Н., Мергеев Н. П., Салганик Р. И.—Биохимия, 1974, т. 39, вып. 2, с. 294.
- Шабаташ А. Л., Зеликина Г. И., Агроева Н. Д.—Арх. анат., гистол. и эмбриол., 1963, № 2, с. 3.
- Шатунова Н. Р., Сытинский И. А.—В кн.: Нервная система. Л.: Изд-во ЛГУ, 1962, вып. 3, с. 12.
- Шейтанов М. П. Использование пищи в качестве фактора, повышающего работоспособность: Автореф. дис. ...докт. мед. наук. София, 1973.
- Школьник М. И.—В кн.: Сборник научных работ Витебского медицинского института. Витебск, 1959, т. 10, с. 150.
- Шумская И. А., Корочкин Л. И.—Журн. высш. нерв. деят., 1975, т. 25, № 4, с. 778.
- Эмануэль Н. М.—Докл. АН СССР, 1973, т. 209, с. 1213.
- Эмануэль Н. М., Денисов Е. Г., Майзус З. К. Цепные реакции окисления углеводов в жидкой фазе. М.: Наука, 1965.
- Юдаев Н. А., Покровский Б. В., Протасова Т. Н.—В кн.: Биохимия гормонов и нормальной регуляции. М.: Наука, 1976, с. 326.
- Ackerman S., Hofer M. A., Weiner H.—Psychosom. Med., 1977, vol. 39, N 1, p. 52.
- Adams D. B., Baccelli G., Mancina G., Zanchetti A.—J. Physiol., 1971, vol. 212, p. 321.
- Agranoff B. W., Davis R. E., Casola L., Lim R.—Science, 1967, vol. 158, N 3808, p. 1600.
- Anden N. E., Dahlström A., Fuxe K. et al.—Acta physiol. scand., 1966, vol. 67, p. 313.
- Andersson S., Hylander B.—In: International Conference on Prostaglandins. Florence, 1975, p. 160.
- Antony P., Weihe E.—J. Mol. and Cell. Cardiol., 1977, vol. 9, Suppl. Abstr. N 1, p. 1.
- Aoki K., Tazumi K., Kato S.—Jap. Heart J., 1976, vol. 13, N 3, p. 352.
- Appelt A. W., Welty J. D., Peterson M. B.—J. Mol. and Cell Cardiol., 1976, vol. 8, p. 901.
- Ashenbrenner J., Zak R., Rabino-witz M.—J. Biol. Chem., 1969, vol. 244, p. 1552.
- Baker R. T.—Science, 1969, vol. 163, N 3872, p. 1149.
- Baranski S.—Bull. Acad. Pol. sci., 1963, vol. 11, p. 255.
- Barany M. J.—J. Genet. Physiol., 1967, vol. 50, part 2, p. 197.
- Barondes S. H.—Intern. Rev. Neurobiol., 1970, vol. 12, p. 177.
- Barondes S. H., Cohen H. D.—Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 1967, vol. 58, N 1, p. 157.
- Barondes S. H., Cohen H. D.—Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 1968, vol. 61, N 3, p. 923.
- Bassett J. R., Cairncross K. D.—Physiol. Biochem., Behav., 1975, vol. 4, p. 35.
- Bassett G. R., Cairncross K. D.—Pharm. Biochem. Behav., 1977, vol. 6, N 3, p. 311.
- Beconsale J. K., Clough S., Scott S.—Trans. Faraday Soc., 1958, vol. 56, p. 103.
- Benson M. K.—Catecholamines can cause myocardial cell death JAMA, 1977, vol. 237, N 17, p. 1821—1823.
- Bergmeyer H. U. Methoden der enzymatischen Analyse. Weinheim: Verl. Chem., 1970.
- Beikert A.—Klin. Wochenschr., 1954, Bd. 32, S. 527.
- Bernet F., Denimal J.—Eur. J. Appl. Physiol., 1974, vol. 33, N 1, p. 57.
- Berti F., Folco G. C.—In: International Conference on Prostaglandins. Florence, 1975, p. 34.
- Bhan A. K., Scheuer J.—Amer. J. Physiol., 1972, vol. 223, p. 1486.
- Bickel A. F., Koogman E. C.—J. Chem. Soc., 1953, vol. 3, p. 211.
- Bieri J. G., Anderson A. A.—Arch. Biochem. and Biophys., 1960, vol. 90, p. 105.
- Biert J. G., Peake J. R., Windmueller H. G.—Fed. Proc., 1972, vol. 31, p. 694.
- Bitensky M. W., Gorman R. E.—Progr. Biophys. Mol. Biol., 1973, vol. 26, p. 409.
- Block V.—Brain Res., 1970, vol. 24, p. 561.
- Bloor C. M., Leon A. S., Pasyk S.—Lab. Invest., 1968, vol. 19, N 6, p. 675.
- Bolland J. L., Koch H. P.—J. Chem. Soc., 1945, vol. 7, p. 445.
- Brodie D. A.—J. Neuropsychiat., 1963, vol. 4, p. 388.
- Brodie M. J., Kadowitz P. J.—Fed. Proc., 1974, vol. 33, p. 48.
- Bunge R.—Med. Welt, 1977, Bd. 28, N 45, S. 1834.
- Bures J., Buresova O. J.—Comp. and Physiol. Psychol., 1963, vol. 56, p. 268.
- Butcher R. W., Baird C. E.—J. Biol. Chem., 1968, vol. 243, p. 1713.
- Butcher R. W., Ho R. J., Meng H. C., Sutherland E. W.—J. Biol. Chem., 1965, vol. 240, p. 4515.
- Cairncross K. D., Bassett J. R.—Progr. Brain Res., 1975, vol. 42, p. 313.
- Caldarera C. M., Orlandini G., Casti A.—J. Mol. and Cell. Cardiol., 1974, vol. 6, N 2, p. 95.
- Carpenter M. P., Howard C. N.—Amer. J. Clin. Nutr., 1974, vol. 27, p. 966.
- Carpenter M. P., Kitachi A. E., McCay P. B., Caputto R. J.—Biol. Chem., 1959, vol. 234, p. 2814.
- Charles J. P.—Circ. Res., 1975, vol. 36, N 4, p. 469.
- Chehan J. S., Singh J., Balakrishnan K.—Intern. J. Biometeorol., 1975, vol. 19, p. 137.
- Chin A. K., Seaman R., Kapileshwar-ker M. J.—J. Appl. Physiol., 1973, vol. 34, p. 409.
- Chorover S. I., Shiller P. H.—J. Comp. and Physiol. Psychol., 1966, vol. 61, p. 34.
- Chow Ch. K.—Amer. J. Clin. Nutr., 1975, vol. 28, p. 758.
- Chow Ch. K.—Nutr. Repts Intern., 1976, vol. 13, p. 533.
- Christophersen B. O.—Biochim. et biophys. acta, 1968, vol. 164, p. 35.
- Clo C., Orlandini G. C., Casti A.—Ital. J. Biochem., 1976, vol. 25, N 1, p. 94.
- Cohen M. M.—In: International Conference on Prostaglandins. Florence, 1975, p. 154.
- Cohen M., Sztokalo J., Hinsch E.—Life Sci., 1973, vol. 13, p. 317.
- Cook C. D.—J. Org. Chem., 1953, vol. 18, p. 261.
- Cooley D. A.—Amer. J. Cardiol., 1972, vol. 29, p. 571.
- Corbale R., Verrier R., Lown B.—Am. J. Cardiol., 1974, vol. 34, p. 692.
- Corwin L. M.—Arch. Biochem. and Biophys., 1962, vol. 97, p. 51.
- Cronholm B., McLander L.—Acta psychiatr. neurol. scand., 1964, vol. 40, p. 211.
- Crow T. J., Kelman G. R.—J. Physiol., 1969, vol. 204, N 1, p. 24P.
- Csallany A. S., Ayal K. L.—Lipids, 1976, vol. 11, p. 412.
- Csallany A. S., Mai G., Grapper H. H.—Lipids, 1970, vol. 5, p. 63.
- Curtis D. R., Johnston G. A. R.—Rev. Physiol., 1974, vol. 69, p. 98.
- Cushing H. Reptic ulcers and the interbrain.—Surg. Gynecol. Obstet., 1932, vol. 55, p. 1.
- Cutilletta A. F., Dowell R. T., Rudnik M.—J. Mol. and Cell. Cardiol., 1975, vol. 7, p. 767.
- Cutilletta A. F., Erinoff L., Heller A. et al.—Circ. Res., 1977, vol. 40, N 4, p. 428.
- Dahl L. K., Tuthill R.—J. Exp. Med., 1974, vol. 139, p. 617.
- Danscher G., Fjerdingsstad E. J.—Brain Res., 1975, vol. 83, N 1, p. 143.
- Dawson D. M.—J. Neurochemistry, 1970, vol. 17, p. 65.
- Desiderato O., MacKinnon J. R., His-som H. J.—Comp. Physiol. and Psychol., 1974, vol. 87, p. 208.
- Desiderato O., Testa M.—Physiol. Behav., 1976, vol. 16, p. 67.
- Deutsch J. A.—Science, 1971, vol. 174, N 4011, p. 788.
- Dhalla N. S., Singh J. N., Bajusz E., Jamsin G.—Clin. Sci. and Mol. Med., 1976, vol. 51, p. 233.

- Dhalla N. S., Tomlinson C. W., Singh J. N.—In: *The Sarcolemma: Recent Advances in Studies on Cardiac Structure and Metabolism*. Univ. Park Press, 1976, vol. 9, p. 377.
- De Weid D.—In: *The Neurosciences: Third Study Program*. Cambridge: MIT Press, 1974, p. 653.
- De Weid D., Sarantakis D., Weinstein B.—*Neuropharmacology*, 1973, vol. 12, p. 1109.
- Di Giusto E. L., Cairncross K., King M.—*Psychol. Bull.*, 1974, vol. 75, N 6, p. 432.
- Diplock A. T.—*Vitamins and Hormones*, 1974, vol. 32, p. 445.
- Dirks J. F., Kinsman R. A., Horton D. J.—*Psychosom. Med.*, 1977, vol. 39, N 1, p. 52.
- Dorp D. A. van.—*Acta biol. med. germ.*, 1976, vol. 35, p. 1041.
- Douglass H. O., Le Veen H. H.—*Arch. Surg.*, 1970, vol. 100, p. 178.
- Downing D. T., Ahern D. G., Bachta M.—*Biochem. Biophys. Res. Comm.*, 1970, vol. 40, p. 218.
- Duck-Chong C. G.—*Enzyme*, 1976, vol. 21, p. 174.
- Duncan C. P.—*J. Comp. and Physiol. Psychol.*, 1948, vol. 41, N 1, p. 11.
- Duncan C. P.—*J. Comp. and Physiol. Psychol.*, 1949, vol. 42, p. 132.
- Dunn A. J.—In: *Neural Mechanisms of Learning and Memory*/Ed. H. Rosenzweigand, E. L. Bennett. Cambridge (Mass.): MIT Press, 1976, chap. 20.
- Dury A., Di Luzio M. R.—*Ibid.*, 1955, vol. 182, p. 45.
- Eccles J. C.—*The Neurophysiological Basis of Mind*. Oxford, New York, 1953.
- Eichenbaum H., Quenon B. A., Heacock A., Agranoff B. W.—*Brain Res.*, 1976, vol. 101, N 1, p. 171.
- Eschraghi B., Elmadfa J., Feldheim M.—*Intern. J. Vit. and Nutr. Res.*, 1974, vol. 44, p. 32.
- Essman W. B.—*Biology of Memory*. Budapest: Akad. Kiado, 1971, p. 213.
- Euler U. S. von.—*Pharmacol. Rev.*, 1959, vol. 11, N 2, pt. 2, p. 262.
- Fallen E. T., Elliot W., Gorlin R.—*J. Appl. Physiol.*, 1967, vol. 22, p. 836.
- Farias R. N., Bloj B., Morero R. D. et al.—*Biochim. et biophys. acta*, 1975, vol. 415, p. 231.
- Fevray D., De Leiris J.—*J. Mol. and Cell. Cardiol.*, 1975, vol. 7, p. 307.
- Fiala S., Glinsmaz W.—*Neoplasma*, 1963, vol. 10, p. 83.
- Fitts R. N., Booth F. W., Winder W. W., Holloszy J. O.—*Amer. J. Physiol.*, 1975, vol. 228, p. 1029.
- Fizel A., Fizeleva A.—*J. Mol. and Cell. Cardiol.*, 1971, vol. 2, p. 187.
- Fletcher D. G., Harkins H. N.—*Surgery*, 1954, vol. 36, p. 212.
- Flood J. F., Bennett E. L., Orme A. E., Rosenzweig M. R.—*Physiol. Behav.*, 1975, vol. 14, N 2, p. 177.
- Flood J. B., Bennett E. L., Orme A. E., Rosenzweig M. R.—*Science*, 1978, vol. 199, p. 324.
- Folch J., Lee M., Stanley G. H. S.—*J. Biol. Chem.*, 1957, vol. 226, p. 497.
- Frankenhaeuser M., Patkai P.—*Scand. J. Physiol.*, 1965, vol. 6, p. 117.
- Franson R., Patriarea P., Elsbach P.—*J. Lipid Res.*, 1974, vol. 15, p. 380.
- Frenkl R. L., Caslsy J., Csakvary I.—*Acta physiol. Acad. sci. hung.*, 1969, vol. 36, N 4, p. 365.
- Frisby J. P., Barret R. F., Thornton J. A.—*Aerospace Med.*, 1973, vol. 44, N 5, p. 523.
- Fucushima M. (1968).—Цит. по K. Okamoto, 1969.
- Furuta Y.—*Jap. Circ. J.*, 1977, vol. 41, N 1, p. 19.
- Fuxe R. (1968).—Цит. по S. S. Kety, 1970.
- Ganote C. E., Scabro-Gomes R., Nayler W. G., Jennings R. B.—*Amer. J. Pathol.*, 1975, vol. 80, p. 419.
- Gattoni R. G., Izquierdo J.—*Behav. Biol.*, 1974, vol. 12, N 1, p. 67.
- Gertz E. W., Stam A. S., Jr., Sonnenblick E. N.—*Biochem. and Biophys. Res. Commun.*, 1970, vol. 40, p. 746.
- Glavines J., Christensen F., Sylven G.—*Acta chem. scand.*, 1971, vol. 25, p. 3220.
- Goldberg A., Dice I.—*Ann. Rev. Biochem.*, 1974, vol. 42, p. 835.
- Goldman H., Rosoff C.—*Amer. J. Pathol.*, 1968, vol. 52, p. 227.
- Gollnick P. D., King D. W.—*Amer. J. Physiol.*, 1969, vol. 216, p. 1502.
- Goodman A. A., Frey C. F.—*Ann. Surg.*, 1968, vol. 167, p. 180.
- Goto K.—*Arch. Neurol.*, 1974, vol. 31, p. 116.
- Gottesfeld Z., Kvetnansky R., Kopin J. J., Jakobowitz D. M.—*Brain Res.*, 1978, vol. 152, p. 374.
- Greenberg R.—*Brit. J. Pharm.*, 1978, vol. 63, N 1, p. 79.
- Grover R. P. J.—*Appl. Physiol.*, 1963, vol. 18, N 3, p. 567.
- Guarnieri G., Ferrari R., Visioli O. et al.—*J. Mol. and Cell. Cardiol.*, 1978, vol. 10, p. 893.
- Gudbjarnason S.—In: *Symp. Metabolism of the Hypoxic and Ischaemic Heart*. Geneva, 1971.
- Gudbjarnason S., Doell B., Oskursdottir G., Hullgrimsson J.—In: *Tocopherol, Oxymen and Biomembranes*/Ed. C. de Duve, O. Hayaishi. Amsterdam: Elsevier North-Holland Bio-med. Press, 1978, p. 297.
- Gurowitz E. M.—*The Molecular Basis of Memory*. New Jersey, 1969.
- Hagnell O.—*Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1966, vol. 125, p. 846.
- Haley T. J. (1964).—Цит. по Ю. М. Губавеву и др., 1976, с. 36.
- Hamamdzie M., Malik K. U.—*Amer. J. Physiol.*, 1977, vol. 232, N 2, p. E201.
- Hamberg M., Samuelsson B.—*J. biol. Chem.*, 1966, vol. 241, p. 257.
- Hamberger A.—*Acta physiol. scand.*, 1963, vol. 58, Suppl. 203, p. 1.
- Hamberger A., Hyden H.—*Acta otolaringol.*, 1949, Suppl. 75, p. 53.
- Hamberger A., Hyden H.—*J. Cell. Biol.*, 1963, vol. 16, p. 521.
- Hammond G. L., Wieben E., Market C. L.—*Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, 1979, vol. 76, N 5, p. 2455.
- Harrison O. F., Cooper J., Lyko K. J.—*J. Mol. and Cell. Cardiol.*, 1972, vol. 4, p. 633.
- Hearse D. J., Humphrey S. M., Bullock G. R.—*J. Mol. and Cell. Cardiol.*, 1978, vol. 10, p. 641.
- Hearse D. J., Humphrey S. M., Garlik P. B.—*J. Mol. and Cell. Cardiol.*, 1976, vol. 8, p. 329.
- Hearse D. J., Humphrey S. M., Chain E. B.—*J. Mol. Cell. Cardiol.*, 1973, vol. 5, p. 395.
- Hearse D. J., Humphrey S. M., Nayler W. G., Slade A.—*J. Mol. and Cell. Cardiol.*, 1975, vol. 7, p. 315.
- Hebb D. O.—*The Organization of Behavior*. New York, 1949.
- Hechter O., Yoshinaga K., Halkerston I. D.—*Arch. Biochem. and Biophys.*, 1967, vol. 122, p. 449.
- Hedquist P.—*Ann. Rev. Pharmacol. and Toxicol.*, 1977, vol. 17, p. 259.
- Hedquist P., Brundin J.—*Life Sci.*, 1969, vol. 81, p. 389.
- Heiss H. W., Barmeyer J., Wink K. et al.—*Verh. Dtsch. Kreislauf-forsch.*, 1975, Bd. 41, S. 247.
- Hepp K. D., Renner R., Häring H. U.—In: *Eukaryotic Cell Function and Growth Regulation of Intracellular Cyclic Nucleotides*. New York; London, 1976, p. 567.
- Hidaka H., Hara F., Harada N.—*J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1974, vol. 191, N 3, p. 384.
- Higman B., Altland P. D.—*Amer. J. Physiol.*, 1967, vol. 213, N 3, p. 779.
- Hinesley R. K., Norton J. A., Aprison M. H.—*J. Psychiat. Res.*, 1968, vol. 6, p. 143.
- Hjalmarson A. C., Isaksson O., Källfelt B.—In: *Colloque European sur les surcharges*. Paris, 1972, p. 313.
- Holloszy J. O.—*J. Biol. Chem.*, 1967, vol. 242, p. 2278.
- Honig C. R., Bouredeaux-Martini J.—In: *Cardiac Hypertrophy*. Amer. Heart Assoc. Monogr., 1974, N 43, p. 81.
- Horgan V. J., Philpot J. St.-L.—*Nature*, 1961, vol. 192, N 4803, p. 662.
- Horowicz P., Larrabee M. G.—*J. Neurochem.*, 1958, vol. 2, N 2—3, p. 102.
- Horton E. W.—*Prostaglandins*. New York, 1972.
- Houser V. P., Cash R. J., Hart D. A. van.—*Pharmacol. and Biochem. Behav.*, 1975, vol. 3, p. 825.
- Hsueh W., Isakson P. C., Needleman Ph.—*Prostaglandins*, 1977, vol. 13, N 6, p. 1073.
- Hubner K.—*Ergebn. allg. Pathol.*, 1967, N 48, S. 1.
- Hultgren H. N., Miller H.—*Circulation*, 1967, vol. 35, N 1, p. 207.
- Hurtado A.—*J. Amer. Med. Ass.*, 1942, vol. 20, p. 278.
- Hurtado A.—*Amer. Intern. Med.*, 1960, vol. 53, p. 247.
- Hurtado A.—In: *The Physiological Effects of High Altitude*. Oxford etc.: Pergamon Press, 1964a, p. 1.
- Hurtado A.—In: *Handbook of Physiology. Sect. 4: Adaptation to the Environment*. Washington, 1964b, p. 843.
- Hurtado A., Clark R.—In: *Physics and Medicine in the Atmosphere and Space*. New York, 1960, p. 352.
- Hyden H.—In: *4th Intern. Congr. Biochemistry*/Ed. F. Brücke. Vienna, 1958. 1959, vol. 3, Symp. 3. Biochemistry of the central nervous system, p. 64.
- Hyden H.—In: *Neurochemistry*/Ed. C. Elliott et al. Springfield (Ill.), 1962, p. 331.
- Hyden H., Egyhazi E.—*Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, 1964, vol. 52, p. 1030.

- Hyden H., Lange P.—J. Cell. Biol., 1962, vol. 13, p. 233.
- Hyden H., Lange P. W.—Naturwissenschaften, 1966, Bd. 53, S. 64.
- Hyden H., Lange P. W.—In: Biological Memory. Budapest, 1971, p. 69; Discuss., p. 84.
- Hyden H., Lange P. W.—Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 1972, vol. 69, N 7, p. 1980.
- Jacquemin C.—In: Eukaryotic Cell Function and Growth. Regulation Intracellular Cyclic Nucleotides. New York; London, 1976, p. 435.
- Jarvik M. E., Kopp R.—Psychol. Repts, 1967, vol. 21, p. 221.
- Jennings R. B., Ganote C. E.—Circ. Res., 1974, vol. 34, 35. Suppl. 3 p. 156.
- Jennings R. P., Ganote C. F.—Circ. Res., 1976, vol. 38. Suppl. 1, p. 80.
- Jiu-Huey Ju, Wells W.—Prostaglandins, 1976, vol. 12, p. 50.
- Jones K. W., Kinross J., Maitland N., Noval M.—Nature, 1979, vol. 277, N 5694, p. 274.
- Kane J. J., Peng C. F., Araub K. D.—J. Mol. and Cell. Cardiol., 1977, vol. 9, Suppl. p. 32.
- Karim S. M. M. Prostaglandins: Chemical and Biochemical Baltimore, 1976.
- Karlsson J., Saltin B.—J. Appl. Physiol., 1970, vol. 29, N 5, p. 598.
- Kaufman R.—In: Colloque Europeen sur les surcharges (European symposium on heart overloading). Paris, 1972, p. 179.
- Kawarada Y., Lambek J., Matsumoto T.—Amer. J. Surg., 1975, vol. 129, N 2, p. 217.
- Keim K. L., Sigg E. B.—Pharmac. Biochem. Behav., 1976, vol. 4, N 3, p. 289.
- Kerr A., Diasio R. B., Bommer W. J.—Amer. Heart J., 1965, v. 69, N 6, p. 841.
- Kesner R. P., D'Andrea J. A.—Physiol. Behav., 1971, vol. 7, N 1, p. 73.
- Kety S. S.—In: The Neurosciences: Second Study Program/Ed. F. O. Smitt. New York: Rockefeller- Univ. Press, 1970, p. 376.
- Kitabchi A. E., Challoner D. R., Williams R. H.—Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., 1968, vol. 127, p. 647.
- Klein J., Levey G. S.—Metabolism, 1971, vol. 20, p. 890.
- Knapp F., Tappel A. L.—J. Amer. Oil Chemists' Soc., 1961, vol. 38, p. 151.
- Kobrick J. L.—Percept. and Mot. Skills, 1976, vol. 42, N 3, p. 751.
- Kolberg A.—Scand. J. Clin. and Lab. Invest., 1959, vol. 11, Suppl. N 4, p. 1.
- Kollias J., Buskirk E. R., Akers R. F.—J. Appl. Physiol., 1968, vol. 24, N 5, p. 792.
- Koob G. F., Annau Z.—Amer. J. physiol., 1974, vol. 227, N 1, p. 73.
- Kovach G. L., Telegdy G., Lissak K.—Neuroendocrinology, 1976, vol. 1, p. 219.
- Krayenbühl H. P.—Basic Res. Cardiol., 1977, vol. 72, N 2/3, p. 184.
- Krebs E. G., Stull J. T., England P. J. et al.—In: Abstract of the 15th Annual Miami Winter Symp. New York, 1973, p. 245.
- Kristt A., Freimark S. J.—Amer. J. Patol. 1973, vol. 73, N 2, p. 411.
- Kurth K., Mikschy U.—Proc. Nat. Acad. Sci., 1978, vol. 71, N 11, p. 5692.
- Le Blanc J.—Fed. Proc., 1969, vol. 28, N 3, p. 996.
- Ledwith E. J.—Ergonomics, 1970, vol. 13, N 4, p. 465.
- Lee J. B.—Ann. Intern. Med., 1969, vol. 70, p. 1033.
- Lee K. S., Ladinsky H.—J. Gen. Physiol., 1966, vol. 49, p. 689.
- Lee S. Z., Balasubramanian V., Dhalala N. S.—Canad. J. Physiol. and Pharmacol., 1976, vol. 54, p. 49.
- Leenders N. J., Beckers P. J. A.—J. Cell. Biol., 1972, vol. 55, p. 257.
- Le Shan L.—J. Nat. Cancer Inst., 1959, vol. 22, p. 1.
- Le Shan L., Worthington R. E.—J. Clin. and Exp. Psychopatry, 1955, vol. 16, p. 281.
- Le Shan L., Worthington R. E.—Psychol. Rept. 1956, vol. 2, p. 183.
- Limas C. J.—Biochim. et biophys. acta, 1974, vol. 337, p. 417.
- Limas C. J., Cohn J. N.—Cardiovasc. Res., 1973, vol. 7, p. 623.
- Limas C. J., Fagan D.—Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1974, vol. 147, p. 103—109.
- Lindenmayer G., Sardahl L., Schwartz A.—Circ. Res., 1969, vol. 23, p. 439.
- Lippman W.—Ann. N. Y. Acad. Sci., 1971, vol. 180, p. 332.
- Littel C., O'Brien P. J.—Biochem. and Biophys. Res. Commun., 1968, vol. 31, p. 145.
- Liungqvist A., Unge G.—Acta pathol. microbiol. scand., 1973, Sect. A, vol. 81, p. 233.
- Loubier R., Pfister A.—Rev. Med. Aeronaut., 1966, vol. 5, p. 23.
- Machlin L. J.—In: Symposium on Foods' Lipids and their Oxidation, Oregon, 1961. Westport (Connecticut), 1962, p. 255.
- Makman R. S., Sutherland E. W.—J. Biol. Chem., 1965, vol. 240, N 3, p. 1309.
- Mandache E., Poenaru A., Pambucian G.—Rev. roum. med. Ser. endocrinol., 1978, vol. 16, p. 171.
- Marchbanks V. H.—Aerospace Med., 1960, vol. 31, p. 639.
- Margreth A., Novello F.—Exp. Cell. Res., 1964, vol. 35, p. 38.
- Martcorena E. A., Severino J., Hultgren H. N. WHO Abstract. International Biological Program: «Population Biology of Altitude». Washington, 1967.
- Martin L. C., Werterbercer G. E., Bullard R. W.—Amer. J. Physiol., 1971, vol. 221, N 4, p. 1057.
- Matsuda M., Hoshino M. Jikeikai.—Med. J., 1976, vol. 23, N 3, p. 189.
- Matsumoto S., Krasnow N.—Amer. J. Physiol., 1968, vol. 214, p. 620.
- Matthies H.—Wiss. and Forsch., 1974, Bd. 24, N 9, S. 412.
- Maynert E. W., Levi R.—J. Pharmac. Exp. Ther., 1964, vol. 143, p. 90.
- McCarty I., Kopin J. Life Sci., 1978, vol. 22, N 11, p. 997.
- McCord J. M., Fridovich J.—J. Biol. Chem., 1969, vol. 244, p. 6049.
- McIlwain H.—Nature, 1970, vol. 226, p. 803.
- Meerson F. Z.—Nature, 1965, vol. 206, N 4983, p. 483.
- Meerson F. Z.—Brit. Heart J., 1971, vol. 33, Suppl. VI World Congress of Cardiology, p. 100.
- Meerson F. Z., Javitz M. P., Breger A. M., Lerman M. I.—Basic. Res., Cardiol., 1974, vol. 69, p. 484.
- Meerson F. Z., Pshennikova M. G.—Basic. Res. Cardiol., 1979, vol. 74, p. 142.
- Mikulaj L., Kvetnansky R., Murgas K.—Rev. Czechosl. Med., 1974, vol. 20, N 3, p. 162.
- Miller D. G., Mallov S.—Pharmacol., Biochem. Behav., 1977, vol. 7, N 2, p. 139.
- Monge E., Lozno R., Marchena E.—Fed. Proc., 1969, vol. 28, p. 1199.
- Morad M., Goldman J. Progr. Biophys. and Mol., 1973, vol. 27, p. 259.
- Moret P., Covarrubias E., Coudert J., Duchosal F. Acta cardiol., 1972, vol. 27, N 2, p. 283.
- Morkin E., Ashford T. P.—Amer. J. Physiol., 1968, vol. 215, p. 1409.
- Morton R. A.—Biol. Rev. Cambr. Phil. Soc., 1971, vol. 46, p. 47.
- Myles W. S., Ducker A. J.—Canad. J. Physiol. and Pharmacol., 1971, vol. 49, N 8, p. 721.
- Naets J. P., Wittek M.—Amer. J. Physiol., 1969, vol. 217, N 1, p. 297.
- Nakajama S.—J. Comp. and Physiol. Psychol., 1975, vol. 88, N 1, p. 378.
- Nakajama S.—In: Current Development in Psychopharmacology, 1976, p. 327.
- Needleman Ph.—Fed. Proc., 1976, vol. 35, N 12, p. 2376.
- Neely J. R., Libermeister H., Batteraby E. J., Morgan A. E.—Amer. J. Physiol., 1967, vol. 212, p. 304.
- Nesher R., Robinson W. F., Gibb L. et al.—Experientia, 1977, vol. 33, N 2, p. 215.
- Nicolson A. N., Wright C. M.—Exp. Neurol., 1975, vol. 47, N 3, p. 535.
- Nugteren D. H.—Biochim. et biophys. acta, 1975, vol. 380, p. 299.
- Ogunro E. A., Hearse D. J.—Cardiovasc. Res., 1977, vol. 11, p. 94.
- Okamoto K.—Intern. Rev. Exp. Pathol., 1969, vol. 7, p. 227.
- O'Neill J. A., Pruitt B. A., Moncrief J. A., Switzer W. E.—J. Trauma, 1967, vol. 7, p. 275.
- Oppelt W. Kleines Handbuch technischer Regelvorgänge. Berlin: Technik, 1963.
- Orloff J., Handler J. S., Bergstrom S.—Nature, 1965, vol. 205, p. 397.
- Ott T., Lossner B., Matthies H.—Psychopharmacol. (Berl.), 1972, vol. 23, N 3, p. 261.
- Ott T., Matthies H.—Psychopharmacologia, 1973, vol. 28, N 2, p. 195.
- Ottowicz J., Nazar K., Wolowska A.—Wychow fiz. i sport, 1967, vol. 11, N 4, p. 119.
- Ou L. C., Tenney S. M.—Respirat. Physiol., 1970, vol. 8, p. 151.
- Pare W. P., Livingston A.—Physiol. Behav., 1970, vol. 5, N 2, p. 215.
- Peake J. R., Windmuceller H. G., Bieri J. G.—Biochim. et biophys. acta, 1972, vol. 260, p. 679.
- Penpargul S., Repke D., Katz A.—Circ. Res., 1977, vol. 44, p. 134.
- Perkins J.—In: International Conference on Prostaglandins. Florence, 1975, p. 36.

- Perriard J., Eppenberger H. J.—J. Biol. Chem., 1978, vol. 253, p. 6529.
- Perry S. V.—Neurol. Sci., 1971, vol. 12, p. 298.
- Perry W. F., Bowen H. F.—Amer. J. Physiol., 1956, vol. 184, p. 59.
- Petren T., Sjostrand T., Sylven B.—Arbeitsphysiologie, 1973, Bd. 9, S. 376.
- Petz R., Iezkova Z.—Physiol. bohemosl., 1976, vol. 25, N 4, p. 375.
- Pichetka J., Luthardt T.—Pflüg. Arch., 1959, Bd. 269, N 5, S. 417.
- Piper P., Vane J. R.—Ann. N. Y. Acad. Sci., 1971, vol. 180, p. 363.
- Pohle W., Matthies H.—Brain Res., 1974, vol. 65, N 2, p. 231.
- Pool-Willson P. A.—J. Mol. and Cell. Cardiol., 1978, vol. 10, Suppl. N 1, p. 79.
- Porter W. L., Levasseur L. A., Henick A. S.—Lipids, 1971, vol. 6, p. 1.
- Posner B. I., Mierzwinski L., Fallen E. L.—J. Mol. and Cell. Cardiol., 1973, vol. 5, N 3, p. 221.
- Potts W. J.—Physiol. Behav., 1971, vol. 7, N 2, p. 161.
- Poupa O., Krofta K., Prochazka J., Turek Z.—Fed. Proc., 1966, vol. 25, p. 1243.
- Poupa O., Rakušan K.—In: Physical Activity in Health and Disease. Oslo: Univ. forlaget, 1966, p. 18.
- Powers B. S., Di Luzio N. R.—Amer. J. Physiol., 1958, vol. 195, p. 166.
- Quartermain D., McEwen B. S., Azmitia E. C.—J. Comp. Physiol. and Psychol., 1972, vol. 79, N 3, p. 360.
- Rabinowitz M., Nair K. G., Zak R.—Med. Clin. N. Amer., 1970, vol. 54, N 1, p. 211.
- Rabinowitz M.—Amer. J. Cardiol., 1973, vol. 31, p. 202.
- Randall D. C., Kaye M. P., Randall W. C. et al.—Am. J. of Physiol., 1978, vol. 230, p. 988.
- Randt C., Quartermain D., Goldstein M., Anagnoste B.—Science, 1971, vol. 172, N 3982, p. 498.
- Rapp J. P., Dahl L. K.—Endocrinology, 1971, vol. 83, p. 52.
- Reading W. H.—Biochem. J., 1972, vol. 127, p. 7.
- Rees H. D., Brogan L. L., Ending D. J.—Brain Res., 1974, vol. 68, N 1, p. 143.
- Rister M., Baehner R. L.—J. Clin. Invest., 1976, vol. 58, N 5, p. 1174.
- Ritter S., Pelzer N. L.—Brain Res., 1978, vol. 152, p. 170.
- Robert A.—In: International Conference on Prostaglandins. Florence, 1975, p. 170.
- Roberts R., Henry P. D., Sobel B. E.—Circulation, 1975, vol. 52, p. 743.
- Rona G., Chappell C. J., Kahn D. S.—Amer. Heart. J., 1963, vol. 66, p. 389.
- Rossi G., Bonfils S., Liefooghe G., Lambling A.—Compt. rend. Soc. biol., 1956, vol. 150, p. 2124.
- Rotta A., Morales S., Battilana G.—Rev. Peruana Cardiol., 1965, vol. 12, p. 9.
- Rowell L. B., Taylor H. L., Wang J.—J. Appl. Physiol., 1964, vol. 19, N 2, p. 284.
- Rubin H.—Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 1975, vol. 72, N 9, p. 3551.
- Rudman D., Scott J. W., del Rio A. E.—Amer. J. of Physiol., 1974, vol. 222, p. 687.
- Ruoff H. I.—Eur. J. Pharmacol., 1977, vol. 44, N 4, p. 349.
- Russek H. I.—Am. J. Med. Sci., 1960, vol. 240, p. 711.
- Ryle J. A., Russell W. T.—Brit. Heart. J., 1949, vol. 4, p. 370.
- Salzmann S. H., Hirsch E. Z., Hellerstein H.—J. gen. et appl. physiol., 1970, vol. 29, N 1, p. 92.
- Samuelsson B.—Progr. Biochem. Pharmacol., 1967, vol. 3, p. 59.
- Sara S. J.—Physiol. Behav., 1974, vol. 13, N 5, p. 693.
- Scheibel P. (1967).—Цит. по S. S. Kety, 1970.
- Schiffer F., Hartley L. H., Schulman C. L., Abelman W. H.—Amer. J. Cardiol., 1976, vol. 37, p. 41.
- Schoitmann P., Gispén W. H., Lansz H. S., Weid D. de.—Brain Res., 1972, vol. 46, p. 347.
- Schotz M. C., Masson G. M. C., Corcoran A. C.—Circulation, 1955, vol. 12, p. 504.
- Schreiber S. S., Oratz M., Evans C.—Amer. J. Physiol., 1968, vol. 215, p. 1250.
- Schwartz A.—In: Cardiac Hypertrophy/Ed. N. R. Alpert. New York: Academic Press, 1971, p. 511.
- Seifter E.—Science, 1976, vol. 193, N 4247, p. 74.
- Segal H. L.—Amer. J. Med., 1960, vol. 29, p. 780.
- Segawa T., Hayashi H., Nakano M.—Jap. J. Pharmacol., 1977, vol. 27, N 3, p. 478.
- Selye H. Montreal: Acta Med. Publ., 1952.
- Selye H. The Pluricausal Cardiopathies. Springfield: Charles C., Thomas, 1961, p. 125.
- Selye H. Stress in Health and Disease. Boston; London: Butterworths, 1976.
- Selye H., Bayusz E., Gasso S.—Angiology 1960, vol. 11, p. 398.
- Severson J. A., Fell R. D., Griffith D. R.—J. Appl. Physiol. Respir. Environ. and Exercise Physiol., 1978, vol. 44, N 1, p. 104.
- Sklafer M., Gelband H. et al.—J. Mol. cell Card., 1978, vol. 10, p. 395.
- Smith W. L., Lands W.—J. Biol. Chem., 1971, vol. 246, p. 6700.
- Smookler H. H., Buckley J. P.—Intern. J. Neuropharmacol., 1969, vol. 8, p. 33.
- Sobel B. E., Span J. F., Pool P. E.—Circ. Res., 1967, vol. 21, p. 355.
- Somova L. The role of adrenergic mechanisms and prostaglandins in hypertensive states. Dr. Sci. Thesis. Sofia: Med. Acad., 1977, p. 87.
- Somova L.—In: Third International Congress of pathological Physiology: Course for Young Scientists. Varna, 1978, p. 19.
- Sonneblick E. H.—Amer. J. Physiol., 1962, vol. 202, p. 931.
- Spikerman P. G., Gobhard M. M., Nordback H.—In: Abstracts International Study Group for Research in Cardiac Metabolism. Bruxelles. 1975, p. 41.
- Squire L. R., Barondes S. H.—Brain Res., 1974, vol. 66, N 2, p. 301.
- Stam H., Hülsmann W. C.—J. Mol. and Cell. Cardiol., 1977, vol. 9, N 9, Suppl., p. 53.
- Starke K., Peskar B. A., Schumacher K. A., Taube H. D.—Nauhn-Schmidberg's Arch. Pharmacol., 1977, Bd. 1, S. 23.
- Steinberg D., Vaughan M., Strand O., Bergstrom S.—J. Clin. Invest., 1964, vol. 43, p. 1533.
- Stewart G.—Lancet, 1950, vol. 2, p. 867.
- Stjärne L.—Acta physiol. scand., 1978, vol. 102, N 2, p. 251.
- Storm-Mathisen J.—J. Neurol. Transm., 1974, vol. 35, Suppl. 11, p. 227.
- Szas C., Graber W.—Clin. Chem., 1978, vol. 24, p. 242.
- Tache J., De Ruisseau P., Tache J. et al.—Neuroendocrinology, 1976, vol. 22, p. 325.
- Takeguchi C., Sin C. J.—Prostaglandins, 1972, vol. 2, p. 169.
- Tappel A. L., Gruger E. H. J.—Lipids, 1970, vol. 5, p. 326.
- Tappan D. V., Reynafarje B. D., Potter R. van, Hurtado A.—Amer. J. Physiol., 1957, vol. 190, N 1, p. 93.
- Tedeschy E., Tedeschy D. N., Mucha A.—J. Pharmacol. and Exp. Therap., 1959, vol. 125, p. 28.
- Terragno N. A., Terragno A., McGift J. C.—In: 3-eme Colloq. intern. radioimmunol. Lyon, 1976, Sec. 1, p. 121.
- Tharp G. D., Jackson J. L.—Eur. J. Appl. Physiol., 1974, vol. 33, p. 285.
- Thierry A.-M., Javoy F., Glowinski J., Kety S. S.—J. Pharmacol. Exp. Ther., 1968, vol. 163, p. 163.
- Todian L., Redleaf P. D.—Amer. J. Physiol., 1957, vol. 89, p. 451.
- Tomlinson C. W., Lee S. L., Dhalla N. S.—Circ. Res., 1976, vol. 39, p. 82.
- Trendelenburg U.—Life Sci., 1978, vol. 22, N 13—15, p. 1217.
- Uphouse L. L., McInnes J. W., Schlezinger K.—Behav. Genet., 1974, vol. 4, p. 29.
- Usardi M. M., Berti F., Franceschini J.—In: International Conference on Prostaglandins. Florence, 1975, p. 164.
- Vacher J. M., Miller A. T.—Psychopharmacologia, 1968, vol. 12, N 3, p. 250.
- Vanderhock J. Y., Lands W.—Biochim. et biophys. acta, 1973, vol. 296, p. 374.
- Vane J. R.—Nature. New Biol., 1971, vol. 231, p. 232.
- Vergrossen A., Ten Hoor F. (1975).—Цит. по L. Somova, 1978.
- Vial W., Lombardo T.—Circulation, 1952, vol. 5, p. 287.
- Voskresensky O. N., Devjatkina T. A.—In: 6 Congress of the Polish Pharmacol. Soc. Katowice., 1977, p. 247.
- Waldenström A. P., Hjalmarson A. C., Thornell L. E.—Amer. Heart J., 1978, vol. 95, N 1, p. 43.
- Walpurger C., Anged H.—Z. Kreislaufforsch., 1970, Bd. 59, S. 438.
- Warbanow W.—Acta biol. et med. germ., 1970, Bd. 25, S. 281.
- Weiss J. M.—Psychosom. Med., 1970, vol. 32, p. 394.
- Weiss J. M.—J. Comp. Physiol. and Psychol., 1971a, vol. 77, p. 1.
- Weiss J. M.—J. Comp. Physiol. and Psychol., 1971b, vol. 77, p. 14.
- Wennmalm A.—Acta biol. et med. germ., 1976, vol. 35, p. 1127.
- Wennmalm A.—Prostaglandins, 1978, vol. 15, N 1, p. 113.

- Westfall Th. C.—Physiol. Rev., 1977, vol. 57, N 4, p. 659.
- Whanger P. D.—Biochem. Med., 1971, vol. 5, p. 528.
- Wikman-Coffelt J., Fenner C., McPherson J. et al.—J. Mol. and Cell. Cardiol., 1975, vol. 77, p. 513.
- Wikman-Coffelt J., Zelis R., Fenner C., Mason D. T.—J. Biol. Chem., 1973, vol. 248, p. 5206.
- Wikman-Coffelt Y. R., Zelis R., Mason D. T.—In: International study group for research in cardiac Metabolism: 7th Annu. Meeting, Quebec (Canada), 1974, Abstr. N 3.
- Wickman-Coffelt J., Walsh R., Fenner C. et al.—J. Mol. and Cell. Cardiol., 1976, vol. 8, N 4, p. 263.
- Williams M. J.—Neurol. and Neurosurg. Psychiat., 1950, vol. 13, N 30, p. 1.
- Wollenberger A., Shahab L.—Nature, 1965, vol. 207, p. 88.
- Wood W. G., Lindenmayer G. E., Schwartz A.—J. Mol. and Cell. Cardiol., 1974, vol. 3, p. 127.
- Wyatt H., Parmley W., Rabinowitz B.—Circulation, 1976, vol. 54, N 4, Suppl. N 2, abstr. 126.
- Yoshimoto A., Ito H., Tomita L.—J. Biochem. (Tokyo), 1970, vol. 68, p. 487.
- Zak R.—Fed. Proc., 1962, vol. 21, p. 319.
- Zak R.—In: Cardiac Hypertrophy and Cardiomyopathy. Amer. Heart Assoc. Monogr., 1974, N 43, p. 17.
- Zak R., Dowell T., Martin A.—In: European Symposium on Heart Overloading, Paris, 1972, p. 283.
- Zak R., Fischman D. A.—In: Cardiac Hypertrophy /Ed. N. R. Alpert. New York; London: Acad. Press, 1971, p. 247.
- Zak R., Martin A., Rabinowitz M.—J. Biol. Chem., 1977, vol. 252, p. 3430.
- Zigmond M. T., Horvey T. A. (1968).—Цит. по H. H. Smookler and J. P. Buckley, 1969.
- Zubin J., Barrera S. E.—Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., 1941, vol. 48, N 3, p. 596.

Оглавление

Предисловие	3
Введение	5
Глава I. Основные закономерности фенотипической адаптации	13
Срочный и долговременный этапы адаптации	13
Системный структурный след — основа адаптации ..	18
Взаимосвязь функции и генетического аппарата — основа формирования системного структурного следа ..	26
Соотношение клеточных структур — параметр, определяющий функциональные возможности системы, ответственной за адаптацию	37
Экономичность функционирования — главная черта адаптированной системы	53
Система, ответственная за адаптацию, как доминирующая система организма	60
Обратимость адаптации, явления физиологической и патологической деадаптации	68
Роль стресс-синдрома в формировании системного структурного следа, соотношение специфического и неспецифического компонентов адаптации, основные стадии адаптации	76
Структурная цена адаптации	83
Глава II. Развитие адаптации к гипоксии и ее использование с целью профилактики	89
Системный структурный след и основные стадии адаптации к гипоксии	92
Адаптация к гипоксии как фактор профилактики ..	97
Глава III. Компенсаторный процесс как одна из адаптационных реакций поврежденного организма	115
Глава IV. Системный структурный след как основа памяти и высших адаптационных реакций организма	126
Соотношение памяти и адаптации	126
Взаимосвязь между функцией и генетическим аппаратом — основа памяти мозга и высших адаптационных реакций организма	128
Роль эмоционального стресса в формировании высших адаптационных реакций организма, общность динамики формирования условного рефлекса и других адаптационных реакций организма	135

Основные стадии формирования условного рефлекса; отличия и общие черты высших и простых адаптационных реакций организма	142
Влияние адаптации к гипоксии на формирование временных связей, поведение и резистентность мозга к повреждающим факторам	145
Глава V. Стресс и стрессорные повреждения	160
Повреждающая стрессорная ситуация и патогенез стрессорных язв желудка	163
Патогенез стрессорных повреждений сердца	169
Стресс как один из основных этиологических факторов в патологии, активация перекисного окисления липидов как общее звено различных стрессорных повреждений	192
Глава VI. Адаптация к стрессорным ситуациям и системы естественной профилактики стрессорных повреждений	196
Активация ГАМКергической тормозной системы при стрессе как естественный механизм профилактики стрессорных повреждений	200
Активация системы простагландинов как механизм профилактики стрессорных повреждений	215
Антиоксидантные факторы организма как система естественной профилактики стрессорных и гипоксических повреждений	226
Заключение	258
Литература	260

CONTENTS

Preface	3
Introduction	5
Chapter I. The main principles of phenotypical adaptation	13
Rapid and Long-Term Stages of Adaptation	13
Systemic Structural Trace — the Basis of Adaptation	18
Relationship Between the Function and the Genetic Apparatus — the Basis of Systemic Structural Trace Formation	26
Correlation between Cell Structures as the Parameter which Determines the Functional Possibilities of the System, Responsible for Adaptation	37
Efficient Functioning as the Main Feature of the Adapted System	53
The System Responsible for Adaptation as the Predominant System of the Organism	60
The Reversibility of Adaptation, Phenomena of Physiological and Pathological Deadaptation	68
Role of the Stress-Syndrome in Systemic Structural Trace Formation, Correlation between Specific and Nonspecific Components of Adaptation, Main Stages of Adaptation	76
Structural Price of Adaptation	83
Chapter II. Development of adaptation to hypoxia and its use for prophylactic purposes	89
Systemic Structural Trace and the Main Stages of Adaptation to Hypoxia	92
Adaptation to Hypoxia as a Prophylactic Factor	97
Chapter III. The compensatory process as an adaptive reaction of the damaged organism	115
Chapter IV. The systemic structural trace as the basis of both memory and high adaptive reactions of the organism	126
Correlation between Memory and Adaptation	126
Relationship between the Function and the Genetic Apparatus as the Basis of both Brain Memory and High Adaptive Reactions of the Organism	128
Role of Emotional Stress in the Formation of High Adaptive Reactions, Common Features of the Dynamics of Formation of the Conditioned Reflex and other Adaptive Reactions of the Organism	135

Main Stages of the Formation of the Conditioned Reflex; Differences and Common Features of the Higher and Simple Adaptive Reactions of the Organism	142
Influence of Adaptation to Hypoxia on the Formation of Temporary Links and on the Behavior and Resistance of the Brain to Damaging Factors	145
Chapter V. Stress and stress damages	160
The Damaging Stress Situation and the Pathogenesis of Stomach Ulcers, Caused by Stress	163
Pathogenesis of Stress Damages to the Heart	169
Stress as one of the Main Etiological Factors in Pat- hology, the Activation of Lipids Peroxidation as a Com- mon Link of Various Stress Damages	192
Chapter VI. Adaptation to stress situations and the system of natural prophylaxis of stress damages	196
Activation of the GABA-ergic Inhibitory System in Stress as the Natural Mechanism of Preventing Stress Damages	200
Activation of the Prostaglandin System as the Mechanism of Preventing Stress Damages	215
Antiperoxidative Factors of the Organism as a System which Naturally Prevents Stress and Hypoxia Damages	226
Conclusion	259
Literature	260

**ФЕЛИКС ЗАЛМАНОВИЧ
МЕЕРСОН**

Адаптация, стресс и профилактика

Утверждено к печати
Отделением физиологии
Академии наук СССР

Редактор издательства И. С. Левитина
Художник Э. Л. Эрман
Художественный редактор Н. Н. Власик
Технический редактор Р. М. Денисова
Корректоры К. П. Мосева, В. С. Федечкина

ИБ № 17479

Сдано в набор 12.09.80
Подписано к печати 12.12.80
Т-21806. Формат 60×90¹/₁₆
Бумага типографская № 2
Гарнитура обыкновенная
Печать высокая
Усл. печ. л. 17,5 Уч.-изд. л. 20,1
Тираж 9200 экз. Тип. зак. 3507
Цена 1 р. 60 к.

Издательство «Наука»
117864 ГСП-7, Москва, В-485, Профсоюзная ул., 90
2-я типография издательства «Наука»
121099, Москва, Г-99, Шубинский пер., 10